



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ



Διευθυντής: Καθηγητής Φίλιππος Τρυποσκιάδης

Διδακτορική Διατριβή

*«Μεταβολικό Σύνδρομο: Κλινικά κριτήρια χαρακτηρισμού του συνδρόμου
και η επίπτωσή τους στο παχύσαρκο πληθυσμό μιας συγκεκριμένης
γεωγραφικής περιοχής.»*

Υπό

ΝΙΚΟΛΑΟΥ ΜΠΡΕΛΛΑ

Καρδιολόγου, Επιμελητής Α, Γ.Ν. Τρικάλων

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα, 2015

© 2015 Νικόλαος Μπρέλλας

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (Ν. 5343/32 αρ. 202 παρ. 2).

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής (5%/01-04-2009 ΓΣΕΣ):

1^{ος} Εξεταστής

Τρυποσκιάδης Φίλιππος, Καθηγητής τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
(Επιβλέπων)

2^{ος} Εξεταστής

Σκουλαρίγκης Ιωάννης, Αν. Καθηγητής τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

3^{ος} Εξεταστής

Τσιλιμίγκας Νικόλαος, Καθηγητής τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

4^{ος} Εξεταστής

Μακαρίτσης Κωνσταντίνος, Επίκ. Καθηγητής τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

5^{ος} Εξεταστής

Σακκάς Λάζαρος, Καθηγητής τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

6^{ος} Εξεταστής

Στεφανίδης Ιωάννης, Καθηγητής τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

7^{ος} Εξεταστής

Χατζηγεωργίου Γεώργιος, Καθηγητής τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Στον ασθενή και πονεμένο άνθρωπο

Στο Γέροντά μου, Ιερομόναχο

Στην οικογένειά μου

EΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την ολοκλήρωση της παρούσας διδακτορικής διατριβής θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους εκείνους που συνέβαλαν στην πραγματοποίηση της και που χωρίς τη συνεργασία, την υποστήριξη και τη διάθεση του χρόνου τους δεν θα είχε ολοκληρωθεί.

Πιο συγκεκριμένα, ευχαριστώ τον Καθηγητή Καρδιολογίας κ. Φίλιππο Τρυποστιάδη για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε αναθέτοντάς μου την παρούσα διατριβή καθώς και για τη συμπαράσταση και καθοδήγησή του καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησής της.

Επίσης, ευχαριστώ τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Ιωάννη Σκουλαρίγκη για την εμπιστοσύνη, την καθοδήγηση και τις παρατηρήσεις του καθώς και τον Καθηγητή κ. Νικόλαο Τσιλιμίγκα ως μέλος της τριμελούς επιτροπής.

Ευχαριστώ το σύνολο των συμμετεχόντων που οικειοθελώς συμμετείχαν στην παρούσα μελέτη, προσφέροντας έτσι στην εξέλιξη της επιστημονικής γνώσης.

Ακόμη ευχαριστώ από καρδιάς τον ειδικό Καρδιολόγο Δημήτριο Τσούνη καθώς και τον ειδικευόμενο Καρδιολογίας Σωτήρη Μητσιαδή.

Θα ήταν παράλειψη να μην ευχαριστήσω ιδιαιτέρως την κυρία Ανθή Σίμου, υπεύθυνη της Γραμματείας του Καρδιολογικού τμήματος της Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ

ΠΡΟΣΩΠΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Όνοματεπώνυμο	Νικόλαος Μπρέλλας του Αθανασίου
Διεύθυνση	Βούλγαρη 44, ΤΚ 42100 ,Τρίκαλα
E-mail	brellas@ath.forthnet.gr
Ημερ. Γέννησης	5 Απριλίου 1967
Τόπος Γέννησης	Λονδίνο Καναδά
Οικ. Κατάσταση	Παντρεμένος με την Ελένη Μητσικού – Πατέρας τριών παιδιών (Ευτυχία – Αθανάσιος – Αικατερίνα)

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

2015	Διδακτορική διατριβή, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας Θέμα διατριβής: «Μεταβολικό Σύνδρομο: Κλινικά κριτήρια χαρακτηρισμού του συνδρόμου και η επίπτωσή τους στο παχύσαρκο πληθυσμό μιας συγκεκριμένης γεωγραφικής περιοχής.»
2011	Εκπαιδευτική εμπειρία: Για 9 μήνες μια φορά εβδομαδιαίως στην Καρδιολογική κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας, από 1-7-2011 έως 31-3-2012 στο Ιατρείο καρδιακής ανεπάρκειας
2010	Εκπαιδευτική εμπειρία: Εκπαίδευση για 9 μήνες δυο φορές εβδομαδιαίως στην Καρδιολογική κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, από 24-2-2010 έως 25-10-2010 στις «Νέες τεχνολογίες υπερήχων: stress echo, TDI, διοισοφάγειο υπερηχογράφημα»
1992	Απόφοιτος Τμήματος Ιατρικής, Σχολής Επιστημών Υγείας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης
1985	Απόφοιτος 3^{ου} Γενικού Λυκείου Τρικάλων

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

2003 - σήμερα

Επιμελητής Α', Καρδιολογική κλινική, Γ.Ν. Τρικάλων

1998 - 2002

Ειδικευόμενος, Α' Καρδιολογική κλινική, Γ.Παπανικολάου Θεσσαλονίκη

1996 - 1998

Ειδικευόμενος, Α' Παθολογική κλινική, Γ.Ν. Τρικάλων

1994 - 1995

Υπηρεσία υπαίθρου, Κ.Υ. Φαρκαδόνας, Γ.Ν. Τρικάλων

ΣΤΡΑΤΙΩΤΙΚΗ ΘΗΤΕΙΑ

1993 - 1994

Οπλίτης Ιατρός, 61 ΜΕ Φάρσαλα

ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΔΕΞΙΟΤΗΤΕΣ ΚΑΙ ΙΚΑΝΟΤΗΤΕΣ

Αγγλική γλώσσα (First Certificate in English, University of Cambridge)

ΜΕΛΟΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ ΕΠΙΤΡΟΠΩΝ

- Ιατρικός Σύλλογος Τρικάλων
- Ελληνική Καρδιολογική Εταιρεία

Τακτική συμμετοχή σε ιατρικά συνέδρια ως εισηγητής – σχολιαστής καθώς επίσης και συγγραφή επιστημονικών άρθρων σε ελληνικά και διεθνή περιοδικά και συνέδρια

Πίνακας Περιεχομένων

Περίληψη	10
Abstract.....	12
Κατάλογος Πινάκων	14
Κατάλογος Γραφημάτων	15
Κατάλογος Σχημάτων	16
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	17
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	18
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ	19
Ορισμός	19
Επιδημιολογία	22
Αιτιοπαθογένεια της Παχυσαρκίας.....	24
Συσχέτιση της Παχυσαρκίας με διάφορα νοσήματα	27
Συσχέτιση της Παχυσαρκίας με τους παράγοντες κινδύνου για Καρδιαγγειακή νόσο	28
Αντιμετώπιση της Παχυσαρκίας.....	37
Συμπερασματικά	44
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΤΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ	45
Ορισμοί.....	45
Η Ιστορία του Μεταβολικού Συνδρόμου.....	50
Η Επιδημιολογία του Μεταβολικού Συνδρόμου	51
Η παθοφυσιολογία του Μεταβολικού Συνδρόμου	55
Κλινικό αντίκτυπο του Μεταβολικού Συνδρόμου	57
Μεταβολικό Σύνδρομο και φλεγμονή	58
Μεταβολικό Σύνδρομο και προθρομβωτική κατάσταση	59
Μεταβολικό Σύνδρομο και οξειδωση.....	59
Αντιμετώπιση του Μεταβολικού Συνδρόμου.....	60
ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ: ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ – ΣΚΕΨΕΙΣ.....	65
ΤΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΚΑΙ Η ΑΞΙΑ ΤΟΥ ΣΗΜΕΡΑ.....	68
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	72
ΣΚΟΠΟΣ.....	73
ΜΕΘΟΔΟΙ.....	74
Δείγμα.....	74
Κριτήρια επιλογής και αποκλεισμού	74

Παράμετροι μέτρησης και διαδικασία λήψης των μετρήσεων	74
Κλινική και εργαστήρια	76
Εγκρίσεις – άδειες.	76
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	77
Χαρακτηριστικά πληθυσμού μελέτης	78
Εργαστηριακές παράμετροι πληθυσμού μελέτης.....	80
Αποτελέσματα από την σύγκριση ομάδων	81
Επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου	84
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	89
Περιορισμοί μελέτης	93
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	94
Βιβλιογραφία.....	95

**«Μεταβολικό Σύνδρομο: Κλινικά κριτήρια χαρακτηρισμού του συνδρόμου
και η επίπτωσή τους στο παχύσαρκο πληθυσμό μιας συγκεκριμένης
γεωγραφικής περιοχής»**

ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΜΠΡΕΛΛΑΣ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2015

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. **Δρ. Φ. Τρυποσκιάδης**, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας- (Επιβλέπων),
2. **Δρ. Ι. Σκουλαρίγκης** Αν. Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. **Δρ. Ν. Τσιλιμίγκας**, Καθηγητής Καρδιάς, Θώρακος και Μεγάλων Αγγείων, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Περίληψη

Σκοπός: Η παχυσαρκία αποτελεί ένα γνωστό παράγοντα κινδύνου για στεφανιαία νόσο και η αντίσταση στην ινσουλίνη που συχνά τη συνοδεύει προδιαθέτει για την εμφάνιση και άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου όπως η δυσλιπιδαιμία, η αρτηριακή υπέρταση και ο σακχαρώδης διαβήτης καθώς και του μεταβολικού συνδρόμου. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να ερευνηθεί σε μια συγκεκριμένη περιοχή που διέπεται από ορισμένες διαιτητικές και κλιματολογικές συνθήκες ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου σε παχύσαρκο πληθυσμό που δεν εκδηλώνει κλινική νόσο και πως αυτός διαφοροποιείται ανάλογα με τους διαφορετικούς ορισμούς που έχουν προταθεί για τη διάγνωσή του.

Μέθοδοι: Το δείγμα της παρούσας μελέτης αποτέλεσαν 161 παχύσαρκοι ασθενείς που προσήλθαν για μη καρδιολογικά νοσήματα στα ιατρεία του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας και επιλέχθηκαν τυχαία από 1/3/2009 μέχρι και 31/1/2011. Κατεγράφησαν δεδομένα που αφορούσαν δημογραφικά, σωματομετρικά στοιχεία, το ιατρικό

ιστορικό, την κλινική εξέταση, το ΗΚΓ και τον υπερηχοκαρδιογραφικό έλεγχο. Πραγματοποιήθηκε αιμοληψία τις πρωινές ώρες μετά από νηστεία 8 ωρών για ανάλυση και προσδιορισμό βιοχημικών και αιματολογικών παραμέτρων (γλυκόζη, ινσουλίνη, ολική χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, HDL, LDL, HBA1c, WBC, K, Na κά.) και πρωινό δείγμα ούρων για προσδιορισμό λευκώματος ούρων. Για τον προσδιορισμό του επιπολασμού του μεταβολικού συνδρόμου χρησιμοποιήθηκαν τα κριτήρια 5 διαφορετικών οργανισμών υγείας, των WHO, EGIR, NCEP, IDF και AHA/NHBI.

Αποτελέσματα: Ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου στον πληθυσμό της μελέτης κυμάνθηκε από 38,51% όταν εκτιμήθηκε με βάση τα κριτήρια του EGIR, μέχρι και 52,80% όταν εκτιμήθηκε με τα κριτήρια του IDF, ενώ 42,24%, 45,96% και 46,58% όταν εκτιμήθηκε με τα κριτήρια των WHO, AHA/NHBI και NCEP αντίστοιχα. Η μέση ηλικία του πληθυσμού της μελέτης ήταν $45,78 \pm 7,48$ έτη, με 96 (59,6%) άνδρες και 65 γυναίκες (40,4%), με μέσο βάρος σώματος $108,43 \pm 12,91$ kg, ενώ η μέση τιμή του δείκτη μάζας σώματος ήταν $36,78 \pm 4,04$ Kg/m². Η περίμετρος μέσης και ισχίων ήταν $114,09 \pm 11,20$ και $112,11 \pm 13,13$ cm, αντίστοιχα, ενώ ο δείκτης περιμέτρου ισχίων προς περίμετρο μέσης ήταν $1,06 \pm 0,67$. Από τους παράγοντες κινδύνου οι καπνιστές προσέγγιζαν το 19,3%, ενώ 23% κατανάλωνε περισσότερο από την επιτρεπόμενη καθημερινή ποσότητα αλκοόλ. Η μέση τιμή της ΣΑΠ ήταν $123,20 \pm 11,94$ mmHg και της ΔΑΠ $74,41 \pm 5,79$ mmHg. Σχεδόν το σύνολο των ασθενών ήταν σε φλεβοκομβικό ρυθμό (87,6%) με μέση καρδιακή συχνότητα $73,48 \pm 8,6$ bpm. Στα υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα ένα 34,7% παρουσίαζε κάποιου βαθμού διαστολική δυσλειτουργία και ένα 16,7% υπερτροφία της αριστερής κοιλίας. Από τα εργαστηριακά ευρήματα η μέση τιμή της γλυκόζης νηστείας ήταν $105,35 \pm 26,69$ mg/dl, της HBA1c $5,76 \pm 0,81\%$, της ολικής χοληστερόλης $218,16 \pm 41,11$ mg/dl με LDL $141,36 \pm 36,92$ mg/dl και HDL $46,86 \pm 14,87$ mg/dl, ενώ των τριγλυκεριδίων ήταν $159,36 \pm 78,32$ mg/dl.

Συμπέρασμα: Παρατηρείται διαφοροποίηση του επιπολασμού του μεταβολικού συνδρόμου στον παχύσαρκο πληθυσμό ανάλογα με τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται για τον ορισμό του.

Λέξεις κλειδιά: παχυσαρκία, μεταβολικό σύνδρομο, επιπολασμός, σακχαρώδης διαβήτης, αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία

Abstract

“Metabolic Syndrome: clinical criteria for the characterization of the syndrome and its effect on the obese population of a certain geographic area”.

Aim: Obesity is a known risk factor of coronary disease and insulin resistance, which usually complements it, predisposes to other factors of cardiovascular risk, such as dyslipidemia, hypertension and diabetes, as well as metabolic syndrome. The aim of the present study was to investigate, within a certain area governed by certain dietary and climatic conditions, the prevalence of metabolic syndrome in an obese, asymptomatic population. Moreover, to investigate the different prevalence of metabolic syndrome according to the different definitions proposed for its diagnosis.

Methods: Study sample consisted of 161 obese patients who visited the out patient clinic of the University General Hospital of Larissa for non-cardiological diseases and were randomly chosen from 1/1/2009 and 31/1/2011. Data recorded concerned demographics, anthropometric data, medical history, clinical examination findings, ECG and echocardiographic indices. Morning blood and urine samples were collected after a twelve-hour fast, for biochemical and hematological analysis (glucose, insulin, total cholesterol, triglycerides, HDL, LDL, HBA1c, WBC, K, Na and others). For the prevalence of the metabolic syndrome the criteria of WHO, EGIR, NCEP, IDF, and AHA/NHBI were used.

Results: The prevalence of the metabolic syndrome in the study population ranged from 38.51% when it was estimated according to the EGIR criteria, to 52.80% when estimated according to the IDF criteria, while it was 42.24%, 45.96% and 46.58% when the WHO, AHA/NHBI and NCEP criteria were used respectively. The average age of the study population was 45.78 ± 7.48 years, with 96 (59.6%) men and 65 (40.4%) women and average body weight 108.43 ± 12.91 kg, while the average body mass index was 36.78 ± 4.04 kg/m². The waist and hip perimeter was 114.09 ± 11.20 cm and 112.11 ± 13.13 cm, respectively, while the index of hip perimeter to waist perimeter was 1.06 ± 0.67 . Of the risk factors, the smokers approached 19.3%, while 23% consumed more than the daily-allowed alcohol quantity. The average Systolic Arterial Pressure level was 123.20 ± 11.94 mmHg and the Diastolic Arterial Pressure level 74.41 ± 5.79 mmHg. Almost all the patients were in sinus rhythm (87.6%) with heart rate 73.48 ± 8.6 bpm. In the echocardiographic findings, 34.7% showed some degree of diastolic dysfunction and 16.7% showed left ventricular hypertrophy.

Regarding laboratory findings, the average fasting glucose level was 105.35 ± 26.69 mg/dl, the HBA1c was $5.76 \pm 0.81\%$, the total cholesterol was 218.16 ± 41.11 mg/dl with LDL 141.36 ± 36.92 mg/dl and HDL 46.86 ± 14.87 mg/dl, while the triglyceride level were 159.36 ± 78.32 mg/dl.

Conclusion: There is differentiation of the prevalence of the metabolic syndrome in the obese population depending on the criteria used for its definition.

Key words: obesity, metabolic syndrome, prevalence, diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia.

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1 Υπολογισμός του ημερήσιου Βασικού Μεταβολισμού (Kcal/ημέρα).....	19
Πίνακας 2 Ταξινόμηση των παχύσαρκων ατόμων με το Δείκτη Μάζας Σώματος και κίνδυνος εμφάνισης σχετιζόμενων με τη παχυσαρκία νοσημάτων	21
Πίνακας 3 Κίνδυνος εμφάνισης συνοδών νοσημάτων, ανάλογα με τη μικρότερη περιφέρεια της μέσης και τη σχέση της μικρότερης περιφέρειας της μέσης προς τη μεγαλύτερη περιφέρεια των ισχίων	21
Πίνακας 4 Νοσήματα και παθολογικές καταστάσεις που σχετίζονται με την παχυσαρκία ...	28
Πίνακας 5 Κριτήρια ορισμού του μεταβολικού συνδρόμου σύμφωνα με WHO, EGIR, NCEP, AACE, IDF και AHA/NHBI.....	49
Πίνακας 6 Μεταβολικό σύνδρομο στα παιδιά και τους εφήβους (Προσδιορισμός IDF 2007)	54
Πίνακας 7 Βασικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού μελέτης	78
Πίνακας 8 Εργαστηριακές παράμετροι	80
Πίνακας 9 Διαφορές των ομάδων στα βασικά χαρακτηριστικά.....	82
Πίνακας 10 Διαφορές των ομάδων στις εργαστηριακές παραμέτρους	83
Πίνακας 11 Επιπολασμός του Μεταβολικού Συνδρόμου σύμφωνα με τους ορισμούς των διαφόρων επιστημονικών εταιρειών.....	84

Κατάλογος Γραφημάτων

Γράφημα 1 Σχετικός κίνδυνος εμφάνισης ΣΔ τύπου II και ΔΜΣ	30
Γράφημα 2 Σχέση αρτηριακής υπέρτασης και ΔΜΣ	33
Γράφημα 3 Σχετικός κίνδυνος εμφάνισης οξέων στεφανιαίων συνδρόμων (θανατηφόρων και μη) σε σχέση με ΔΜΣ.....	34
Γράφημα 4 Επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου σύμφωνα με τους ορισμούς των διαφόρων επιστημονικών εταιρειών.....	84
Γράφημα 5 Επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου ανάλογα με τον αριθμό των ορισμών που πληρούνται τα κριτήρια τους.....	85
Γράφημα 6 Η επίπτωση του μεταβολικού συνδρόμου σε σχέση με το φύλο	86
Γράφημα 7 Ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου σύμφωνα με την ηλικιακή ομάδα των συμμετεχόντων	87
Γράφημα 8 Ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου σύμφωνα με τον ΔΜΣ των συμμετεχόντων	87

Κατάλογος Σχημάτων

Σχήμα 1 Η ενέργεια που προσλαμβάνεται και καταναλίσκεται αποτελεί το ισοζύγιο ενέργειας.....	19
Σχήμα 2 Παθοφυσιολογία του Μεταβολικού Συνδρόμου	55

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Παχυσαρκία ονομάζεται η νόσος του ενεργειακού μεταβολισμού, η οποία χαρακτηρίζεται από παθολογικά αυξημένη συσσώρευση λίπους στο ανθρώπινο σώμα σαν αποτέλεσμα διαταραχής του ενεργειακού ισοζυγίου, της ισορροπίας δηλαδή μεταξύ της πρόληψης και της κατανάλωσης ενέργειας.

Η παχυσαρκία είναι ένα αυξανόμενο πρόβλημα στον ανεπτυγμένο κόσμο, με ουσιαστικές επιδράσεις στην κατάσταση της υγείας. Αποτελεί σήμερα μια παγκόσμια επιδημία, καθώς σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) 1,6 δισεκατομμύριο άτομα άνω των 15 ετών είναι υπέρβαρα και 400 εκατομμύρια είναι παχύσαρκα, με πρόβλεψη το 2015 να φτάσουν τα 2,5 δισ. και τα 700 εκατ. αντίστοιχα. Ανάλογο είναι το πρόβλημα που αντιμετωπίζει η διεθνής κοινότητα σχετικά με την παιδική και την εφηβική παχυσαρκία.

Από την άλλη μεριά, Μεταβολικό Σύνδρομο (ΜΣ) είναι το άθροισμα πολλών μεταβολικών διαταραχών σε ένα άτομο όπως παχυσαρκία, δυσλιπιδαιμία, αρτηριακή υπέρταση, αντίσταση στην ινσουλίνη, διαταραχή της ανοχής της γλυκόζης ή ΣΔ τύπου II, μικροπρωτεϊνουρία, αύξηση παραγόντων πήξης και δεικτών φλεγμονής. Οι παράγοντες αυτοί εμφανίζονται από κοινού σε μεγαλύτερη συχνότητα από την αναμενόμενη. Η συνύπαρξη αυτή έχει σαν αντίκτυπο αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης καρδιαγγειακής νόσου και σακχαρώδους διαβήτη.

Από τον πρώτο ορισμό του ΜΣ το 1998 από τον Παγκόσμιο οργανισμό υγείας έχουν προκύψει αρκετοί ακόμη ορισμοί ώστε να εντοπιστούν τα διαγνωστικά κριτήρια που θα οδηγούσαν με μεγαλύτερη ακρίβεια στη διάγνωση του ΜΣ. Η παθοφυσιολογική ερμηνεία του ΜΣ είναι περίπλοκη και καθιστά την προσπάθεια για τη χρησιμοποίηση ενός κοινού ορισμού ακόμη πιο δύσκολη.

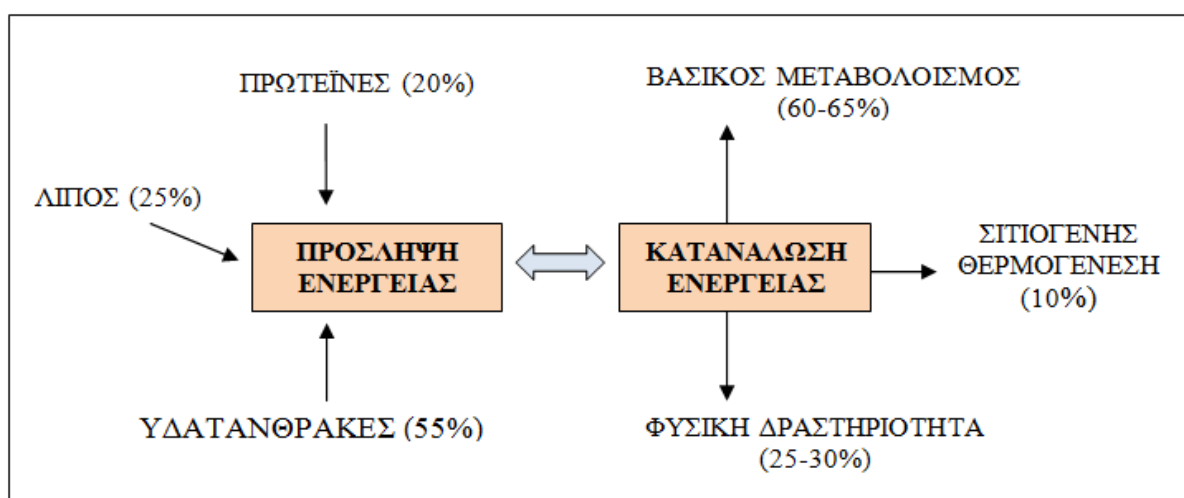
Η χρήση του όρου «μεταβολικό σύνδρομο» αμφισβητείται τελευταία ως προς την κλινική της σημασία και τη χρησιμότητα της στην καθημέρα ιατρική πράξη, δεδομένου ότι αμφισβητείται η υπεροχή της έννοιας του συνδρόμου απέναντι στα επιμέρους συστατικά του όσον αφορά την πρόβλεψη του καρδιαγγειακού κινδύνου και του κινδύνου ανάπτυξης ΣΔ.

Ο επιπολασμός του ΜΣ ποικίλλει παγκοσμίως αντανακλώντας τις διαφοροποιήσεις ανάλογα με τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά, τις διατροφικές συνήθειες καθώς και τον τρόπο ζωής της εθνικότητας ή της φυλής. Σημαντική ακόμη διαφοροποίηση στην καταγραφή της επιδημιολογίας του ΜΣ προκύπτει από τη χρησιμοποίηση των διαφορετικών ορισμών και διαγνωστικών του κριτηρίων. Γενικά, ο επιπολασμός του ΜΣ αυξάνει με την ηλικία.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Ορισμός

Παχυσαρκία ονομάζεται η νόσος του ενεργειακού μεταβολισμού, η οποία χαρακτηρίζεται από παθολογικά αυξημένη συσσώρευση λίπους στο ανθρώπινο σώμα σαν αποτέλεσμα διαταραχής του ενεργειακού ισοζυγίου, της ισορροπίας δηλαδή μεταξύ της πρόληψης και της κατανάλωσης ενέργειας.



Σχήμα 1 Η ενέργεια που προσλαμβάνεται και καταναλίσκεται αποτελεί το ισοζύγιο ενέργειας

Ως βασικός μεταβολισμός ή βασικός μεταβολικός ρυθμός (Basal Metabolic Rate: BMR) ορίζεται η μέτρηση της ταχύτητας με την οποία καταναλώνεται το οξυγόνο ή ως η θερμότητα που παράγεται από ένα άτομο σε ανάπαυση ή αμέσως ύστερα από την πρωινή έγερση και ύστερα από νηστεία 12 ωρών, τουλάχιστον. Η ενέργεια αυτή είναι απαραίτητη και υπεύθυνη για τη διατήρηση της λειτουργίας των οργάνων, όπως της καρδιάς, των πνευμόνων και των νεφρών. Ο ημερήσιος βασικός μεταβολισμός εκφράζεται σε χιλιοθερμίδες (Kcal).

Πίνακας 1 Υπολογισμός του ημερήσιου Βασικού Μεταβολισμού (Kcal/ημέρα)

Αδρή εκτίμηση	$BM = 24 \times \text{Σωματικό Βάρος σε χιλιόγραμμα (Kg)}$
Εξίσωση Owen	$BM \text{ γυναικών} = 795 + (7,18 \times \Sigma B \text{ σε Kg})$ $BM \text{ ανδρών} = 879 + (10,2 \times \Sigma B \text{ σε Kg})$
Εξίσωση Harris & Benedict	$BM \text{ γυναικών} = 65,5 + (9,6 \times \Sigma B \text{ σε Kg}) + (1,8 \times \text{Ύψος σε cm}) - (4,7 \times \text{Ηλικία σε έτη})$ $BM \text{ ανδρών} = 66 + (13,7 \times \Sigma B \text{ σε Kg}) + (5 \times \text{Ύψος σε cm}) - (6,8 \times \text{Ηλικία σε έτη})$

Η παχυσαρκία προδιαθέτει σε πολλά νοσήματα και μεταβολικές διαταραχές και έχει συσχετιστεί με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα. Συγκεκριμένα, προδιαθέτει σε αρκετά νοσήματα και ειδικότερα σε Αρτηριακή Υπέρταση (ΑΥ), Καρδιαγγειακή Νόσο (ΚΑΝ), τύπου 2 Σακχαρώδη Διαβήτη (Τ2ΣΔ), Σύνδρομο άπνοιας κατά τον ύπνο (ΣΑΥ), οστεοαρθρίτιδα και ορμονοεξαρτώμενους όγκους όπως ο καρκίνος του μαστού και ο καρκίνος του προστάτη [1]. Όλες αυτές οι επιπτώσεις της παχυσαρκίας αποτελούν σημαντικό παράγοντα νοσηρότητας και θνησιμότητας .

Αν και στην πλειονότητα των παχύσαρκων ατόμων δεν είναι διακριτές, η παχυσαρκία διακρίνεται σε δύο μορφές:

- Την κεντρική ή σπλαχνική, με αυξημένη κατανομή λίπους στο ανώτερο τμήμα του σώματος, και
- Την περιφερική, με εναπόθεση λίπους στους μηρούς και στους γλουτούς

Ένας απλός τρόπος εκτίμησης της παχυσαρκίας είναι ο Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ ή BMI) που εκφράζει το πηλίκο του σωματικού βάρους σε χιλιόγραμμα (kg) προς το τετράγωνο του ύψους σε μέτρα (m^2):

$$\Delta\text{ΜΣ (BMI)} = \text{Βάρος σε χιλιόγραμμα (Kg)} / (\text{Υψος σε μέτρα})^2 \text{ (m)}^2$$

Επινοήθηκε το 1832 από τον Adolphe Quetelet. Βάσει αυτού του τύπου, ένα άτομο χαρακτηρίζεται:

- λιποβαρές με $\Delta\text{ΜΣ} < 18,5 \text{ kg/m}^2$,
- φυσιολογικό με $18,5\text{-}24,9 \text{ kg/m}^2$,
- υπέρβαρο με $25\text{-}29,9 \text{ kg/m}^2$ και
- παχύσαρκο με $\Delta\text{ΜΣ} > 30 \text{ kg/m}^2$.

Ένα παχύσαρκο άτομο διακρίνεται περαιτέρω ανάλογα του σταδίου της παχυσαρκίας του σε στάδιο I με $\Delta\text{ΜΣ}$: $30\text{-}34,9 \text{ kg/m}^2$, στάδιο II με $\Delta\text{ΜΣ}$: $35\text{-}39,9 \text{ kg/m}^2$ και στάδιο III με $\Delta\text{ΜΣ} > 40 \text{ kg/m}^2$ (πίνακας 2) [2].

Αν και ο ΔΜΣ αποτελεί έναν εύκολο τρόπο κατηγοριοποίησης του πληθυσμού, για την ακριβή εκτίμηση του πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν και άλλοι παράγοντες όπως το φύλο και η ηλικία. Οι γυναίκες έχουν περισσότερο ποσό λίπους σε σχέση με τους άνδρες, που είναι αποθηκευμένο κυρίως στους γλουτούς, και οι ηλικιωμένοι υψηλότερο ΔΜΣ από ότι τα νεαρά άτομα. Μπορεί λοιπόν ο ΔΜΣ να είναι αριθμητικά ίδιος σε άνδρες και γυναίκες ή σε άτομα

διαφορετικής ηλικίας αλλά να μην αντιπροσωπεύει υποχρεωτικά το ίδιο ποσοστό λίπους ή τον ίδιο βαθμό κινδύνου για πιθανές επιπλοκές. Παρόλα αυτά, ο ΔΜΣ αποτελεί αξιόπιστο δείκτη εκτίμησης της παχυσαρκίας, ενώ όταν συνδυάζεται με την περίμετρο μέσης εκφράζει τη συγκέντρωση ενδοκοιλιακού λίπους και σχετίζεται με ποικίλου βαθμού μεταβολικές διαταραχές.

Πίνακας 2 Ταξινόμηση των παχύσαρκων ατόμων με το Δείκτη Μάζας Σώματος και κίνδυνος εμφάνισης σχετιζόμενων με τη παχυσαρκία νοσημάτων

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ	ΔΜΣ (Kg/m ²)	ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΣΧΕΤΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ
• Λιποβαρής	<18,5	Χαμηλός
• Φυσιολογικού βάρους	18,5-24,9	Φυσιολογικός
• Υπέρβαρος	25-29,9	Αυξημένος
• Παχύσαρκος		
Στάδιο I	30-34,9	Μέτριος
Στάδιο II	35-39,9	Σοβαρός
Στάδιο III (σοβαρά παχύσαρκος)	>40	Πολύ σοβαρός

(Harrison Εσωτερική Παθολογία , 17^η έκδοση, Κεφάλαιο 74)

Εκτός από το ΔΜΣ, στην ταξινόμηση της παχυσαρκίας χρησιμοποιείται η μικρότερη περίμετρος μέσης (Waist) ή η σχέση της μικρότερης περιμέτρου της μέσης προς τη μεγαλύτερη περίμετρο των ισχίων (Hip) (Waist to Hip ratio: WHR) [3] . Περίμετρος μέσης στους άνδρες >102 εκατοστόμετρα (cm) και στις γυναίκες >88 cm, αποτελεί ένα από τα κριτήρια διάγνωσης του μεταβολικού συνδρόμου και σχετίζεται με την ανάπτυξη ΣΔ II και αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο [4]. Η συγκεκριμένη μέτρηση είναι πιο απλή και πιο αξιόπιστη μέθοδος εκτίμησης της κεντρικής παχυσαρκίας (πίνακας 3). Άτομα με αυξημένη περίμετρο μέσης και φυσιολογικό βάρος σώματος έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης νόσου.

Πίνακας 3 Κίνδυνος εμφάνισης συνοδών νοσημάτων, ανάλογα με τη μικρότερη περιφέρεια της μέσης και τη σχέση της μικρότερης περιφέρειας της μέσης προς τη μεγαλύτερη περιφέρεια των ισχίων

		ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑΣ		
		Χαμηλός	Μέτριος	Υψηλός
ΑΝΔΡΕΣ	Περίμετρος μέσης (cm)	<94	94-102	>102
	WHR	<0,90	0,90-1,00	>1,00
ΓΥΝΑΙΚΕΣ	Περίμετρος μέσης (cm)	<80	80-88	>88
	WHR	<0,75	0,75-0,85	>0,85

(Harrison Εσωτερική Παθολογία , 17^η έκδοση, Κεφάλαιο 74)

Η παχυσαρκία είναι πολυπαραγοντική νόσος, η οποία χαρακτηρίζεται από μεταβολικές και ενδοκρινικές διαταραχές, καθώς και διαταραχές της συμπεριφοράς. Οι δύο σημαντικότεροι παράγοντες, που συμμετέχουν και επιδρούν στην εμφάνιση της παχυσαρκίας είναι το περιβάλλον, σε ποσοστό περίπου 40%, και ο γενετικός παράγοντας σε ποσοστό περίπου 60%. Η παχυσαρκία θεωρείται χρόνια και υποτροπιάζουσα νόσος, με αποτέλεσμα να αντιμετωπίζεται δύσκολα.

Επιδημιολογία

Η παχυσαρκία είναι ένα αυξανόμενο πρόβλημα στον ανεπτυγμένο κόσμο, με ουσιαστικές επιδράσεις στην κατάσταση της υγείας. Αποτελεί σήμερα μια παγκόσμια επιδημία, καθώς σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) 1,6 δισεκατομμύριο άτομα άνω των 15 ετών είναι υπέρβαρα και 400 εκατομμύρια είναι παχύσαρκα, με πρόβλεψη το 2015 να φτάσουν τα 2,5 δισ. και τα 700 εκατ. αντίστοιχα. Ανάλογο είναι το πρόβλημα που αντιμετωπίζει η διεθνής κοινότητα σχετικά με την παιδική και την εφηβική παχυσαρκία, όπως αναλύεται παρακάτω [5].

Ενήλικος Ζωή

Η National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) έχει καταγράψει το ύψος και το βάρος αντιπροσωπευτικών δειγμάτων του πληθυσμού για δεκαετίες. Ο επιπολασμός της παχυσαρκίας (καθορισμένη ως BMI ίσος ή μεγαλύτερος από 30kg/m^2) ήταν σταθερός μεταξύ του 1960 και του 1980, αλλά αυξάνει συνεχώς από τότε [6]. Τα πιο πρόσφατα δημοσιευμένα δεδομένα δείχνουν περαιτέρω σημαντικές αυξήσεις από την εποχή της NHANES-III (δημοσιεύθηκε το 1994) μέχρι το 1999-2000. Επί του παρόντος, ο επιπολασμός της παχυσαρκίας στους ενήλικες είναι 30,5%, με το μεγαλύτερο μέρος του φορτίου να εντοπίζεται στις μαύρες γυναίκες (50% με παχυσαρκία, 15% με $\text{BMI} > 40\text{ kg/m}^2$). Ποσοστό 65% των ενηλίκων είναι υπέρβαροι ($\text{BMI} > 25\text{ kg/m}^2$). Είναι ξεκάθαρο ότι ο BMI δεν υπολογίζει την κατανομή του σωματικού λίπους. Τα άτομα με κεντρική/σπλαχνική παχυσαρκία διατρέχουν μεγαλύτερο καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Παιδική Ηλικία

Στα παιδιά όπως και στους ενήλικες, η παχυσαρκία σχετίζεται με την συνάθροιση μεταβολικών παραγόντων κινδύνου που αυξάνουν την πιθανότητα για ΚΑΝ αργότερα στην ζωή. Το αυξημένο βάρος καθορίζεται στα παιδιά ως BMI μεγαλύτερος από το 95^ο εκατοστημόριο για την ηλικία, ενώ ο κίνδυνος για αυξημένο βάρος είναι μεγαλύτερος από το 85^ο εκατοστημόριο, με τα εύρη αναφοράς να προκύπτουν από έρευνες μεταξύ του 1963 και του 1980.

Στα παιδιά είναι διαδεδομένα και άλλα μέσα εκτίμησης της παχυσαρκίας:

- το πηλίκο του βάρους προς το ύψος ή μήκος (ιδιαίτερος χρήσιμος δείκτης πριν τα δύο έτη)
- μέσα εκτίμησης τοπικής κατανομής λίπους

Η NHANES έχει καταγράψει έναν αυξανόμενο επιπολασμό για την παχυσαρκία, με 10% αύξηση στα παιδιά 2 με 5 ετών, και 15% στα παιδιά μεταξύ 6 και 9 ετών. Το ένα τέταρτο των Αφροαμερικανών και των Μεξικανών-Αμερικανών εφήβων ταξινομήθηκε ως υπέρβαρο στην πιο πρόσφατη μελέτη της NHANES. Σε εφήβους από την Ευρώπη, ένας BMI πάνω από το 95^ο εκατοστημόριο σχετιζόταν με αυξημένη αρτηριακή πίεση και περισσότερο αθηρογενετικό λιπιδαιμικό προφίλ [5].

Τα δεδομένα από την Ελλάδα προέρχονται κυρίως από την Πανελλήνια επιδημιολογική μελέτη που έγινε το 2003 από την Ελληνική Ιατρική Εταιρεία Παχυσαρκίας (ΕΙΕΠ) σε δείγμα 17.341 ενηλίκων και 18.055 παιδιών. Διαπιστώθηκε ότι το 21,9% των ενηλίκων ήταν παχύσαρκοι και το 57,1% υπέρβαροι. Ταυτόχρονα, παρατηρήθηκε συνεχής και σταθερή αύξηση της παιδικής και εφηβικής παχυσαρκίας σε ποσοστά που κυμαίνονται από 7,2% έως 20,7%.

Ακόμη, δεδομένα από τη μελέτη ARGOS επιβεβαιώνουν τον υψηλό επιπολασμό της παχυσαρκίας στην Ελλάδα και συγκεκριμένα στη Θεσσαλία. Σε δείγμα 852 ατόμων, το ποσοστό των παχύσαρκων ανδρών και γυναικών υπερβαίνει το 25% ενώ περίπου το 40% των ατόμων είναι υπέρβαροι. [7]

Σχετικά με την ανησυχητική αύξηση της παιδικής παχυσαρκίας στην Ελλάδα, η ΕΙΕΠ και το Τμήμα Διατροφής και Διαιτολογίας του ΑΤΕΙ Θεσσαλονίκης χρηματοδότησαν το 2010-2011 το πρόγραμμα COSI του ΠΟΥ, που περιέλαβε συνολικά 150 σχολεία και 5.701 μαθητές ηλικίας 7-8 ετών (2^{ας} Δημοτικού) και 9-10 ετών (4^{ης} Δημοτικού). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι στη 2^α Δημοτικού οι υπέρβαροι αποτελούσαν το 23,03% και οι παχύσαρκοι το 13,65%,

ενώ στην 4^η Δημοτικού τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 28,87% και 13,42%. Και στις δύο ομάδες οι λιποβαρείς μαθητές αποτελούσαν μόνο το 3,78%.

Αιτιοπαθογένεια της Παχυσαρκίας

Η παχυσαρκία θεωρείται το άμεσο αποτέλεσμα του καθιστικού τρόπου ζωής με την σύγχρονη υπερβολική ενεργειακή πρόσληψη μέσω της διατροφής. Αν και αυτοί οι παράγοντες αποτελούν αναμφισβήτητα την πρωταρχική αιτία, έως και οι μισές περιπτώσεις παχυσαρκίας μπορεί να σχετίζονται με γονιδιακά ελλείματα. Μικρό ποσοστό (5%) της ανθρώπινης παχυσαρκίας θεωρείται ότι οφείλεται σε μονογονιδιακή μετάλλαξη.

Πέντε γονίδια που ελέγχουν την όρεξη έχουν ανευρεθεί στους επίμυες. Μεταλλάξεις αυτών προκαλούν παχυσαρκία και κάθε ένα από αυτά έχει ανθρώπινο ομόλογο γονίδιο. Αυτά είναι:

1. Το γονίδιο της Λεπτίνης

Οι ποντικοί με έλλειψη λεπτίνης χαρακτηρίζονται από υπερφαγία, αντίσταση στην ινσουλίνη, υπερινσουλιναίμία και έλλειψη γονιμότητας. Η χορήγηση λεπτίνης αντιστρέφει τα χαρακτηριστικά του συνδρόμου.

Η λεπτίνη παράγεται στα λιποκύτταρα, στο γαστρεντερικό σύστημα και στον πλακούντα. Σηματοδοτεί τον εγκέφαλο σχετικά με την ποσότητα του αποθηκευμένου στον οργανισμό λίπους.

2. Το γονίδιο του υποδοχέα της Λεπτίνης

3. Το γονίδιο Aguti

4. Άλλα γονίδια

a. Γονίδιο της καρβοξυπεπτιδάσης E, ενζύμου υπεύθυνου για τη διάσπαση προινσουλίνης

b. Γονίδιο της κονβερτάσης I

Πολυάριθμα άλλα γονίδια θεωρούνται υποψήφια για την παχυσαρκία του ανθρώπου και βρίσκονται υπό διερεύνηση [8].

Η παχυσαρκία είναι χαρακτηριστικό πολυάριθμων γενετικών διαταραχών που κληρονομούνται με αυτοσωμικό και φυλοσύνδετο χαρακτήρα [9]. Γενετικά σύνδρομα, που συνοδεύονται από γονιδιακές ή χρωμοσωμικές διαταραχές και παχυσαρκία είναι:

- **Σύνδρομο Prader-Willi:** γονιδιακή έλλειψη του χρωμοσώματος 15, που εκδηλώνεται με παχυσαρκία, έλλειψη αυξητικής ορμόνης, κοντό ανάστημα, πνευματική καθυστέρηση, κρυπορχία, μικρά άκρα (χέρια και πόδια), μικρό στόμα, αμυγδαλοειδείς οφθαλμούς και σακχαρώδη διαβήτη, λόγω αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης.
- **Σύνδρομο Bardet-Biedl:** παχυσαρκία, πνευματική καθυστέρηση, μικροορχία, πολυδακτυλία, δυσπλασία νεφρών
- **Σύνδρομο Alstrom:** παχυσαρκία, τύφλωση, νευροαισθητηριακή βαρηκοΐα, υπογοναδισμός, νεφροπάθεια, σακχαρώδης διαβήτης, λόγω ινσουλινοαντοχής και μελανίζουσα ακάνθωση.
- **Σύνδρομο Laurence-Moon-Biedl:** παχυσαρκία, μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια, πνευματική καθυστέρηση, πολυδακτυλία και υπογοναδισμός.
- **Σύνδρομο Carpenter:** παχυσαρκία, πνευματική καθυστέρηση, υπογοναδισμός, πολυδακτυλία και συνδακτυλία.
- **Σύνδρομο Cohen:** παχυσαρκία, μικροκεφαλία, σοβαρού βαθμού πνευματική καθυστέρηση, χαμηλό ανάστημα και ανωμαλίες προσώπου.
- **Νόσος Blount:** παχυσαρκία, βλαιοποδία και συστροφή της κνήμης.

Δευτεροπαθή παχυσαρκία μπορεί να προκαλέσουν σε πολύ μικρό ποσοστό (περίπου 1%) ορισμένες ενδοκρινολογικές παθήσεις. Οι ενδοκρινικές παθήσεις που προκαλούν παχυσαρκία στους ενήλικες είναι κυρίως ο υποθυρεοειδισμός, το σύνδρομο Cushing, το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών, η εμμηνόπαυση και ο υπογοναδισμός [10].

Στα παιδιά, οι ενδοκρινικές παθήσεις που προκαλούν παχυσαρκία είναι οι όγκοι του υποθαλάμου, κυρίως το κρανιοφάρυγγωμα, η έλλειψη αυξητικής ορμόνης και ο ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμός :

Αναλυτικότερα

- **Σύνδρομο Cushing:** η παχυσαρκία αποτελεί συνηθισμένο εύρημα στο σύνδρομο Cushing, η οποία είναι, κυρίως, κοιλιακή, κεντρικού τύπου. Άλλα σημεία εναπόθεσης λίπους είναι το πρόσωπο (πανσεληνοειδές προσωπίο) και ο τράχηλος (buffalo hump). Στα παιδιά το σύνδρομο Cushing προκαλεί γενικευμένη παχυσαρκία και ελάττωση της ανάπτυξης σε ύψος.
- **Υποθυρεοειδισμός:** Ο υποθυρεοειδισμός πολύ σπάνια μπορεί να προκαλέσει σημαντικό βαθμό παχυσαρκία και η διάγνωση επιβεβαιώνεται με τον

προσδιορισμό της θυρεοτρόπου ορμόνης (TSH). Μικρή αύξηση του σωματικού βάρους μπορεί, όμως, να παρατηρηθεί, λόγω κυρίως, της ελάττωσης του βασικού μεταβολισμού, που προκαλεί ο υποθυρεοειδισμός.

- **Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών:** Το 50%, περίπου, των γυναικών με το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών είναι υπέρβαρες ή παχύσαρκες. Η ακριβής σχέση της παχυσαρκίας με το σύνδρομο δεν έχει, πλήρως, διευκρινισθεί, μολονότι η υπερινσουλιναμία και η αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης, που συνυπάρχουν στο σύνδρομο, φαίνεται ότι συμμετέχουν στην αιτιοπαθογένεια της παχυσαρκίας.
- **Εμμηνόπαυση:** Κατά τη διάρκεια της εμμηνόπαυσης παρατηρείται ανακατανομή του λιπώδη ιστού και αύξηση του σωματικού βάρους. Η ελάττωση των οιστρογόνων και της προγεστερόνης ευνοούν την κεντρική εναπόθεση του λίπους, ενώ η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης δρα ευεργετικά σε αυτή την ανακατανομή του λίπους, όπως προσδιορίζεται από το λόγο της μικρότερης περιμέτρου της μέσης προς τη μεγαλύτερη περίμετρο των ισχίων.
- **Υπογοναδισμός:** Στους άνδρες με ελάττωση της τεστοστερόνης παρατηρείται ελάττωση της μυϊκής μάζας του σώματος και αύξηση του λιπώδη ιστού.
- **Παθήσεις υποθαλάμου:** Η βλάβη του παρακοιλιακού πυρήνα του υποθαλάμου προκαλεί υπερφαγία, ενώ η βλάβη του μεσοκοιλιακού πυρήνα προκαλεί παχυσαρκία, χωρίς υπερφαγία. Βλάβες στον υποθάλαμο, όπως τραύματα, όγκοι, φλεγμονώδη νοσήματα, χειρουργικές επεμβάσεις και αύξηση της ενδοκρανιακής πίεσης, προκαλούν συμπτώματα από πίεση, όπως η κεφαλαλγία, οι έμετοι και οι διαταραχές της όρασης. Σημεία υποφυσιακής ανεπάρκειας μπορεί, επίσης, να παρατηρηθούν, όπως η αμηνόρροια, ο άποιος διαβήτης, η θυρεοειδική και η επινεφριδική ανεπάρκεια και οι νευροψυχιατρικές διαταραχές, οι οποίες μπορεί να εκδηλωθούν με σπασμούς, κώμα, υπνηλία και διαταραχές της θερμορρύθμισης.
- **Ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης:** Η έλλειψη αυξητικής ορμόνης αυξάνει το λίπος του σώματος, κυρίως κεντρικά, ενώ η θεραπεία υποκατάστασης με αυξητική ορμόνη ελαττώνει, κυρίως το σπλαχνικό λίπος.
- **Ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμός:** χαρακτηρίζεται από αντίσταση στη δράση της παραθορμόνης (PTH). Οι ασθενείς εμφανίζουν κλινική εικόνα υπασβεστιαμίας, ενώ ο φαινότυπος αυτού του συνδρόμου περιλαμβάνει χαμηλό ανάστημα, παχυσαρκία, στρογγυλό πρόσωπο, υποδόριες επασβεστώσεις, οστικές ανωμαλίες, βραχύ 4ο και 5ο μετακάρπιο, και μικρού βαθμού πνευματική καθυστέρηση.

Ακόμη, συγκεκριμένα φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν αύξηση του σωματικού βάρους. Αυτά είναι τα εξής:

- τα γλυκοκορτικοειδή
- τα αντισυλληπτικά δισκία
- η οξική μεγεστρόλη (προγεσταγόνο που χρησιμοποιείται σε ασθενείς με κακοήγη νεοπλάσματα ή στο σύνδρομο ανοσοανεπάρκειας (AIDS) ως ορεξιογόνο)
- οι φαινοθειαζίνες
- η αμιτριπυλίνη
- το λίθιο
- η κυπροεπταδίνη
- το βαλπροϊκό νάτριο
- οι β-αναστολείς
- η ινσουλίνη
- τα αντιδιαβητικά δισκία.

Οι περισσότερες περιπτώσεις ανθρώπινης παχυσαρκίας αναπτύσσονται από την αλληλεπίδραση πολλαπλών γονιδίων, περιβαλλοντικών παραγόντων και συμπεριφοράς του ατόμου [11-13].

Συσχέτιση της Παχυσαρκίας με διάφορα νοσήματα

Η παχυσαρκία και το αυξημένο ποσό κοιλιακού λίπους σχετίζονται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα [14, 15]. Είναι καλά τεκμηριωμένο πως η παχυσαρκία προδιαθέτει σε Τύπου 2 Σακχαρώδη Διαβήτη (Τ2ΣΔ), αντίσταση στην ινσουλίνη, Αρτηριακή Υπέρταση (ΑΥ), Δυσλιπιδαιμία και εκδήλωση Στεφανιαίας Νόσου [16, 17] καθώς και σε πολυάριθμα άλλα νοσήματα (πίνακας 4).

Πίνακας 4 Νοσήματα και παθολογικές καταστάσεις που σχετίζονται με την παχυσαρκία

<ul style="list-style-type: none"> Καρδιαγγειακή νόσος (στεφανιαία νόσος, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια) Παθολογική ανοχή γλυκόζης, υπερινσουλιναιμία, σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 Αρτηριακή Υπέρταση Δυσλιπιδαιμία (υπερτριγλυκεριδαίμια) Αναπνευστικά νοσήματα (σύνδρομο άπνοιας ύπνου, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια) Ουρική αρθρίτιδα, υπερουριχαιμία Οστεοαρθρίτιδα, οσφυαλγία Γαστρεντερικά νοσήματα (Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, πεπτικό έλκος) Χολολιθίαση, λιπώδης διήθηση ήπατος Ψυχολογικά νοσήματα (κατάθλιψη, χαμηλή αυτο-εκτίμηση, κοινωνική απομόνωση) 	<ul style="list-style-type: none"> Ορμονο-εξαρτώμενοι καρκίνοι (ενδομήτριο, μαστός, ωοθήκες, χοληδόχος κύστη, προστάτης, παχύ έντερο) Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών Υπογονιμότητα Διαταραχές εμμηνορρυσιακού κύκλου (ολιγομηνόρροια, συχνομηνόρροια) Δερματικές εκδηλώσεις (υπερτρίχωση) Νεφρολιθίαση Πρώιμη ήβη (στα παιδιά) Ψευδο-όγκος εγκεφάλου (στα παιδιά) Φλεβικοί κιρσοί, αιμορροϊδοπάθεια
---	---

(Κατσίκης, Φλωράκης, Πανίδης. Παχυσαρκία: αίτια, διαγνωστική προσέγγιση, θεραπευτική αντιμετώπιση, 2009)

Συσχέτιση της Παχυσαρκίας με τους παράγοντες κινδύνου για Καρδιαγγειακή νόσο

Συσχέτιση της Παχυσαρκίας με τον Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2

Σήμερα γνωρίζουμε ότι ο T2ΣΔ και η παχυσαρκία είναι οι μεταβολικές νόσοι με τη μεγαλύτερη αυξητική τάση στη συχνότητα εμφάνισης [18, 19]. Ο T2ΣΔ συσχετίζεται με την παχυσαρκία σε όλες τις εθνικές ομάδες. Περισσότερο από το 80% των περιπτώσεων T2ΣΔ οφείλονται στην παχυσαρκία [20]. Εκτός από τις ερευνητικές μελέτες, η κλινική εμπειρία επιβεβαιώνει ότι η συντριπτική πλειονότητα των διαβητικών τύπου 2, έχει αυξημένο σωματικό βάρος [21].

Είναι πλέον κοινή γνώση ότι όσο μεγαλύτερη είναι η αύξηση του σωματικού βάρους τόσο μεγαλύτερος και ο κίνδυνος να εμφανιστεί T2ΣΔ [22, 23]. Όσο λοιπόν αυξάνεται το σωματικό λίπος και ιδιαίτερα το ενδοκοιλιακό λίπος τόσο αυξάνεται η αντίσταση του ήπατος, των μυών και των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης (ινσουλινοαντίσταση) [24]. Αυτή η αυξημένη ινσουλινοαντίσταση δημιουργεί αντιρροπιστική υπερδραστηριότητα του β-κυττάρου του παγκρέατος (απ' όπου παράγεται η

ινσουλίνη), η οποία με την πάροδο του χρόνου, οδηγεί σε έκπτωσή του, σχετική ή απόλυτη και την εμφάνιση διαβήτη.

Η συσσώρευση κοιλιακού λίπους πρωτογενώς ή δευτερογενώς, λόγω αδυναμίας αποθήκευσης λίπους στις περιφερικές λιποαποθήκες, έχει ως συνέπεια τη δημιουργία αντίστασης στην ινσουλίνη μέσω ενεργοποίησης σερινών κινασών με δύο τρόπους: α) την ενδοκυττάρια συσσώρευση λιπιδίων (λιποτοξικότητα) και β) την παρακρινική δράση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών λόγω της συστηματικής υποκλινικής φλεγμονής.

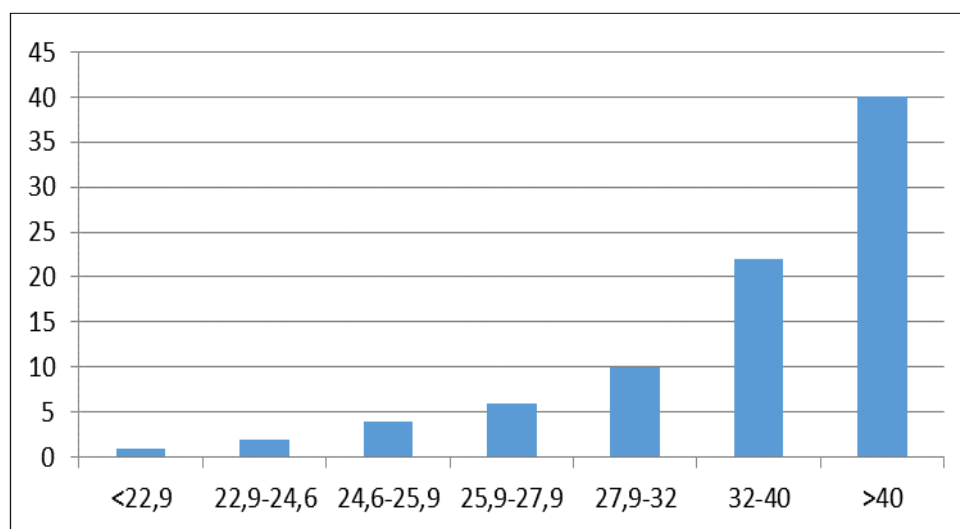
Η υπερβολική σπλαχνική παχυσαρκία και το αυξημένο ενδομυοκυτταρικό λίπος έχουν συνδεθεί συγκεκριμένα με την αντίσταση στην ινσουλίνη [24]. Ο ρυθμός λιπόλυσης από τα λιποκύτταρα στο επίπλυν είναι σημαντικά αυξημένος σε σχέση με τα υποδόρια λιποκύτταρα, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, οδηγώντας σε αντίσταση στην ινσουλίνη στο ήπαρ και στην περιφέρεια. Η παρουσία αποθεμάτων λίπους στα μυϊκά κύτταρα έχει συσχετιστεί με μείωση στην πρόσληψη γλυκόζης, που διαμεσολαβείται από την ινσουλίνη.

Η υποκείμενη (πιθανά κληρονομούμενη) αντίσταση στην ινσουλίνη ενισχύεται από το γεγονός ότι η παχυσαρκία επιδεινώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Τελικά, η ανεπάρκεια των βήτα κυττάρων έχει ως αποτέλεσμα την υπεργλυκαιμία και τον κλινικό σακχαρώδη διαβήτη. Στην παχυσαρκία μπορεί να αποδοθεί το 50% ή και περισσότερο της ποικιλομορφίας που παρατηρείται στην ευαισθησία στην ινσουλίνη στο γενικό πληθυσμό [25].

Ένας πιθανός επιπλέον σύνδεσμος μεταξύ παχυσαρκίας και διαβήτη είναι η αποφρακτική άπνοια του ύπνου. Όπως και με την υπέρταση, η περίσσεια κατεχολαμινών που σχετίζεται με την υπνική άπνοια μπορεί να οδηγήσει σε αντίσταση στην ινσουλίνη [26, 27].

Η συσχέτιση μεγαλύτερων BMI με αυξημένα ποσοστά διαβήτη τύπου 2 έχει αποδειχθεί σε διαφορετικούς πληθυσμούς. Μελέτες της φυλής Ινδιάνων Pima, στους οποίους ο διαβήτης είναι διαδεδομένος, δείχνουν τη σημαντικότητα της συσχέτισης αυτής. Η εμφάνιση διαβήτη σχετίστηκε ισχυρά με προηγηθείσα παχυσαρκία, καθώς παρατηρήθηκαν 0,8 περιπτώσεις ανά 1000 ανθρωποέτη για BMI κάτω από 20, σε σύγκριση με τις 72 περιπτώσεις για BMI πάνω από 40. Ενδιαφέρον προκαλεί το γεγονός ότι μέχρι τη δεκαετία του 1940, ο διαβήτης ήταν σπάνιος σε αυτή τη φυλή, όταν η διαίτά τους αποτελούταν από σύνθετους υδατάνθρακες με πολύ μικρές ποσότητες λίπους. Η έκθεση των Ινδιάνων Pima στον καθιστικό τρόπο ζωής και η αλλαγή της διαίτάς τους σε μια τυπική «αμερικάνικη», με υψηλή ενέργεια και πολλά

λιπαρά, έχει οδηγήσει σε παχυσαρκία και επιπολασμό του διαβήτη που ξεπερνά το 50% στους ενήλικες.



Γράφημα 1 Σχετικός κίνδυνος εμφάνισης ΣΔ τύπου II και ΔΜΣ

(Κατσίκης, Φλωράκης, Πανίδης. *Παχυσαρκία: αίτια, διαγνωστική προσέγγιση, θεραπευτική αντιμετώπιση*, 2009)

Στη μελέτη Nurses' Health Study ακόμα και μεταξύ των γυναικών με μέσο BMI 23 με 24, ο σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης διαβήτη ήταν 3,6 φορές μεγαλύτερος από αυτόν που είχαν γυναίκες με BMI κάτω από 22. Ο κίνδυνος συνέχιζε να αυξάνεται ανάλογα με τον BMI. Το βάρος στην ηλικία των 18 ετών δεν συσχετίστηκε με τα μελλοντικά ποσοστά ανάπτυξης διαβήτη. Αντίθετα, η πρόσληψη βάρους μετά την ηλικία αυτή αποτελούσε ένα σημαντικό παράγοντα που καθόριζε τον ίδιο κίνδυνο. Ακόμη, στη μελέτη Health Professionals Study, στην οποία συμμετείχαν περισσότεροι από 50.000 γιατροί, ο BMI παρουσίαζε σημαντική συσχέτιση με τον κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔ. Μια πολυπαραγοντική ανάλυση, στην οποία γινόταν έλεγχος για συγχυτικές μεταβλητές, έδειξε ότι τιμή BMI πάνω από 35 έδινε σχετικό κίνδυνο ίσο με 42 για την ανάπτυξη διαβήτη. Σε μια άλλη μελέτη, η παχυσαρκία του κορμού και το μέγεθος των λιποκυττάρων στην κοιλιά ήταν σημαντικά συσχετισμένα με την ινσουλίνη και τα επίπεδα της γλυκόζης μετά από μια εξέταση γλυκόζης, ενώ το μηριαίο και το υποδόριο λίπος δεν σχετίζονταν.

Γνωρίζουμε ότι οι κυριότερες επιπλοκές στα διαβητικά άτομα προέρχονται από το καρδιαγγειακό. Έχει αποδειχθεί, για παράδειγμα, ότι ο κίνδυνος να εμφανίσουν τα άτομα με ΣΔ τύπου 2 στεφανιαία νόσο, αυξάνεται ευθέως ανάλογα, όσο αυξάνεται το σωματικό βάρος. Επίσης έχει αποδειχθεί, ότι ο κίνδυνος εμφάνισης στεφανιαίας νόσου σε άτομα με ΣΔ τύπου 2, αυξάνεται ανάλογα όσο πιο πολύ αύξησαν το σωματικό τους βάρος στην ενήλικη ζωή, σε

σχέση με το βάρος που είχαν στο πέρας της εφηβείας. Δεν είναι μόνο επιβαρυντική η επίδραση της παχυσαρκίας όσον αφορά τα καρδιαγγειακά επεισόδια στο ΣΔ τύπου 2, αλλά επιδρά επιβαρυντικά και σε άλλους τομείς της υγείας του. Έχει αποδειχθεί, επιπλέον, ότι η συνύπαρξη παχυσαρκίας σε άτομα με διαβήτη τύπου 2, αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης διαφόρων τύπων καρκίνου. Επομένως, στη θεραπευτική αντιμετώπιση του ατόμου με ΣΔ τύπου 2, εκτός της επικέντρωσης στο γλυκαιμικό έλεγχο και τον έλεγχο των λοιπών μεταβολικών προβλημάτων του, όπως π.χ. η δυσλιπιδαιμία, η υπέρταση κλπ, θα πρέπει να αντιμετωπίζεται, για τους λόγους που προαναφέρθηκαν, οπωσδήποτε και το τυχόν αυξημένο σωματικό βάρος.

Οι περισσότερες από τις φαρμακευτικές αγωγές που κλασσικά χρησιμοποιούνται σήμερα στην αντιμετώπιση του ΣΔ τύπου 2, συνοδεύονται με αύξηση του σωματικού βάρους. Η μεγαλύτερη αύξηση βάρους προκαλείται από την ινσουλινοθεραπεία, αλλά σημαντική αύξηση βάρους συνοδεύει τη χορήγηση γλιταζόνης ή σουλφονουλουρίας, ενώ άλλα φάρμακα όπως η μετφορμίνη και οι αναστολείς του ενζύμου DPP4, δεν επιδρούν στο σωματικό βάρος ή επιφέρουν μικρή μείωσή του, ενώ οι αγωνιστές του GLP-1 προκαλούν ικανή, επιθυμητή μείωση του σωματικού βάρους.

Η κατάλληλη διατροφή και άσκηση παραμένουν οι θεμέλιοι λίθοι της αγωγής στο σακχαρώδη ΣΔ τύπου 2. Για τον παχύσαρκο διαβητικό, η διατροφή και η άσκηση, θα πρέπει να έχουν στόχο και τη μείωση του σωματικού βάρους, στο μέτρο που αυτή είναι εφικτή και επιτεύξιμη. Αν και είναι γνωστό ότι οι διαβητικοί χάνουν βάρος δυσκολότερα και σε μικρότερο βαθμό από τους μη διαβητικούς, ανεξάρτητα από την αντιδιαβητική αγωγή που ακολουθούν, ωστόσο, πρέπει να επιμένουμε προς αυτή την κατεύθυνση, διότι τα οφέλη από την απώλεια βάρους είναι πολλαπλά και πολύ σημαντικά.

Η απώλεια βάρους μέσω υποθερμιδικής διατροφής μικτού τύπου, (δηλαδή δίαιτας χαμηλών θερμίδων που περιλαμβάνει πρωτεΐνες, λίπος και υδατάνθρακες στις σωστές αναλογίες), φαίνεται σήμερα ότι είναι η καλύτερη διαιτητική προσέγγιση, ιδιαίτερα φυσικά όταν συνδυάζεται με σωματική δραστηριότητα. Στόχος είναι να επιτυγχάνεται αρνητικό ισοζύγιο ενέργειας, δηλαδή οι θερμίδες που προσλαμβάνονται μέσω της διατροφής να είναι χαμηλότερες από αυτές που καταναλώνει το σώμα μέσω των δραστηριοτήτων του. Η εξατομίκευση των διατροφικών οδηγιών είναι επιβεβλημένη διότι μόνον έτσι θα επιτευχθεί ένα μακροχρόνιο θετικό αποτέλεσμα τόσο στο σωματικό βάρος όσο σε μεταβολικές και άλλες παραμέτρους υγείας του παχύσαρκου ΣΔ τύπου 2 ατόμου.

Μάλιστα, η ευνοϊκή επίδραση της απώλειας βάρους στη γλυκαιμία (έλεγχος γλυκόζης στο αίμα) είναι εντυπωσιακή. Σε λίγες μόνο ημέρες η υποθερμιδική διατροφή μειώνει σημαντικότερα τις τιμές της γλυκόζης αίματος, τόσο τις τιμές νηστείας όσο και τις μεταγευματικές. Η μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαρίνης (HbA1c) είναι σημαντική και συνήθως ανάλογη ή ακόμα και μεγαλύτερη από τη μείωση που επιτυγχάνεται με την προσθήκη κάποιας νέας κατηγορίας δισκίων. Θα πρέπει να αναφερθεί ότι όσο μεγαλύτερη είναι η απώλεια βάρους τόσο μεγαλύτερη και η μείωση της HbA1c.

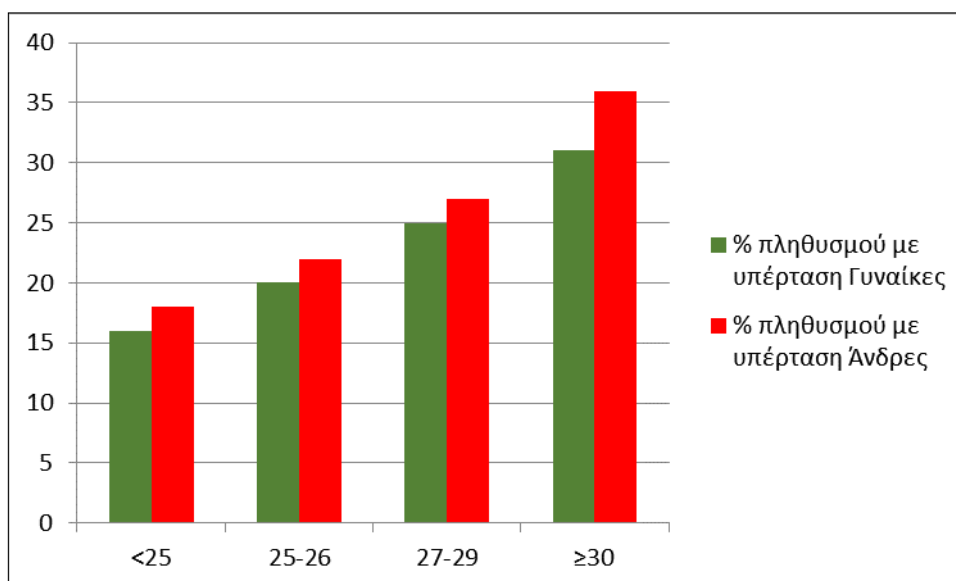
Η απώλεια βάρους με ολιγοθερμιδική διατροφή δεν έχει μόνο ευνοϊκά αποτελέσματα στα επίπεδα γλυκόζης, αλλά και σε πολλές άλλες μεταβολικές παραμέτρους. Έτσι, είναι κοινή γνώση πλέον ότι η ολική χοληστερόλη, κυρίως τα τριγλυκερίδια, αλλά και η LDL-χοληστερόλη μειώνονται σημαντικά, σε αντίθεση με την HDL-χοληστερόλη που αυξάνεται, μετά από δίαιτα απώλειας βάρους. Η αρτηριακή πίεση, η συστολική και κυρίως η διαστολική, μειώνονται σημαντικά, το ουρικό οξύ βελτιώνεται και συγχρόνως βελτιώνονται τα επίπεδα των θρομβογόνων παραγόντων του αίματος. Όλα τα προαναφερθέντα οδηγούν σε αυξημένη ποιότητα αλλά και ποσότητα ζωής.

Η άσκηση αλλά και η αυξημένη σωματική δραστηριότητα συνολικά επαυξάνουν τα οφέλη της δίαιτας. Η τακτική και οργανωμένη άσκηση, όχι μόνο διευκολύνει ή και επιτυγχάνει την απώλεια βάρους με σωστό τρόπο, αλλά βελτιώνει επιπρόσθετα όλους τους προαναφερθέντες παράγοντες κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου. Επομένως, σημαντικό στοιχείο της αντιδιαβητικής θεραπείας ήταν και παραμένει και η άσκηση.

Άρα η ύπαρξη αυξημένου σωματικού βάρους και ιδιαίτερα παχυσαρκίας στα άτομα με ΣΔ τύπου 2, αυξάνει την εμφάνιση επιπλοκών. Επειδή, χωρίς αμφιβολία, η απώλεια βάρους στα άτομα αυτά συνοδεύεται από καλύτερη γλυκαιμική ρύθμιση, επιβάλλεται να συνυπολογίζεται στην οργάνωση της αντιδιαβητικής θεραπείας και να επιδιώκεται επίμονα.

Συσχέτιση της Παχυσαρκίας με την Αρτηριακή Υπέρταση

Η αρτηριακή πίεση είναι συνήθως αυξημένη στους παχύσαρκους ασθενείς και ο κίνδυνος υπέρτασης είναι ιδιαίτερα αυξημένος στους ασθενείς με κοιλιακή παχυσαρκία [28]. Πολλές σύγχρονες και μακροχρόνιες μελέτες υπογραμμίζουν τη συσχέτιση μεταξύ παχυσαρκίας και Υπέρτασης [29]. Ο αιτιολογικός σύνδεσμος δεν έχει εξηγηθεί πλήρως.



Γράφημα 2 Σχέση αρτηριακής υπέρτασης και ΔΜΣ

(Κατσίκης, Φλωράκης, Πανίδης. *Παχυσαρκία: αίτια, διαγνωστική προσέγγιση, θεραπευτική αντιμετώπιση*, 2009)

Μία θεωρία προτείνει την ινσουλινοαντίσταση σαν πρωταρχικό γεγονός που προκαλεί μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη και υπερινσουλιναίμία [28]. Η υπερινσουλιναίμία αυξάνει την αρτηριακή πίεση μέσω ενεργοποίησης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, αύξησης του αγγειακού τόνου και νεφρικής επαναρρόφησης νατρίου.

Η απώλεια βάρους στον παχύσαρκο ασθενή προκαλεί μείωση στην ΑΠ. Για κάθε 1 χιλιογραμμάριο απώλειας σωματικού βάρους η συστολική και η διαστολική ΑΠ πέφτει κατά 1 mmHg [30, 31].

Συσχέτιση της Παχυσαρκίας με τη Δυσλιπιδαιμία

Μία ακόμη επιβλαβής συσχέτιση είναι η δυσλιπιδαιμία που χαρακτηρίζει τα παχύσαρκα άτομα [32]. Συγκεκριμένα παρατηρείται αύξηση της ολικής, της χαμηλής πυκνότητας (LDL) και πολύ χαμηλής πυκνότητας χοληστερόλης (VLDL), αύξηση των τριγλυκεριδίων καθώς και μείωση των επιπέδων αδιπονεκτίνης [33].

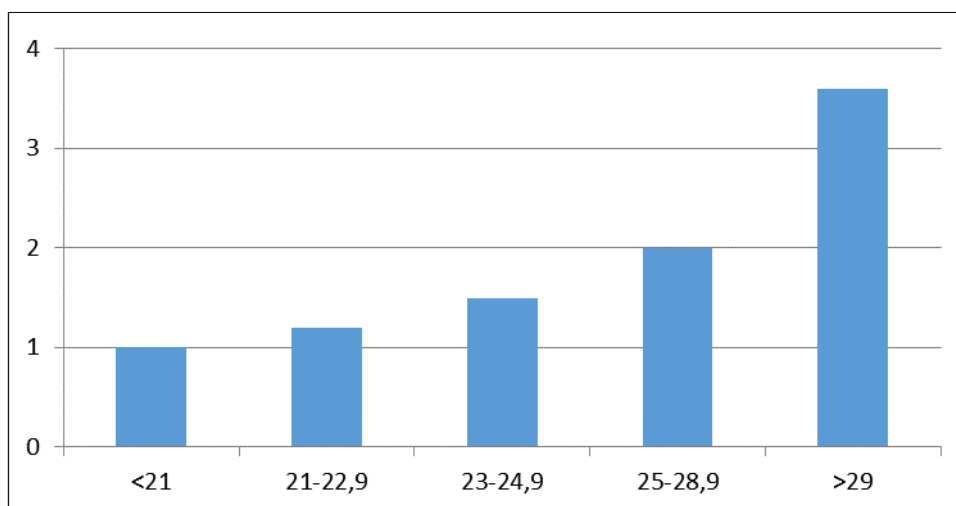
Η αδιπονεκτίνη είναι ορμόνη η οποία παράγεται κυρίως από τα λιποκύτταρα του οργανισμού και εμπλέκεται στη ρύθμιση των επιπέδων της γλυκόζης, όπως επίσης και στον καταβολισμό των λιπαρών οξέων. Τα επίπεδα της ορμόνης στο αίμα συνδέονται σε μεγάλο βαθμό με το ποσοστό σωματικού λίπους στα ενήλικα άτομα. Η αδιπονεκτίνη έχει αγγειοπροστατευτικό ρόλο (μέσω καταστολής των μεταβολικών διαταραχών που προκαλούνται από το ΣΔ τύπου 2, την παχυσαρκία και την αθηροσκλήρωση) [34].

Η κατανομή του λιπώδους ιστού στην κοιλιακή χώρα φαίνεται πως αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα διαταραχών του μεταβολικού προφίλ ενός ατόμου [35].

Συσχέτιση της Παχυσαρκίας με τη Στεφανιαία Νόσο

Η παχυσαρκία έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο Στεφανιαίας Νόσου (ΣΝ) και καρδιαγγειακής θνητότητας σε αρκετές μελέτες παρατήρησης (Framingham Heart Study, Nurses' Health Study). Η μελέτη Framingham Heart Study απέδειξε πως η παχυσαρκία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εικοσιεξαετή επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου σε άνδρες ή γυναίκες [36, 37].

Η αναλογία περιμέτρου μέσης προς περίμετρο ισχίων (waist-to-hip ratio ή WHR) φαίνεται πως αντιπροσωπεύει με μεγαλύτερη ακρίβεια αυτό τον κίνδυνο [3, 38, 39].



Γράφημα 3 Σχετικός κίνδυνος εμφάνισης οξέων στεφανιαίων συνδρόμων (θανατηφόρων και μη) σε σχέση με ΔΜΣ

(Κατσίκης, Φλωράκης, Πανίδης. Παχυσαρκία: αίτια, διαγνωστική προσέγγιση, θεραπευτική αντιμετώπιση, 2009)

Η συνύπαρξη αρτηριακής υπέρτασης και διαταραγμένης ανοχής στη γλυκόζη σε ένα παχύσαρκο ασθενή σαφώς αυξάνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακού συμβάματος. Αν και η αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου συμβαίνει σε παχύσαρκα άτομα, φαίνεται πως η νοσηρότητα αυξάνει και σε μη παχύσαρκα άτομα καθώς αυξάνει ο ΔΜΣ (Nurses' Health Study) .

Η κατανομή του σωματικού βάρους φαίνεται ότι αποτελεί καθοριστικό παράγοντα καθώς ασθενείς με κοιλιακή παχυσαρκία βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου [40].

Βρέθηκε ότι η παχυσαρκία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση στεφανιαίας νόσου, ενώ οι μη καπνίζοντες υπέρβαροι άνδρες είχαν 3,9 φορές μεγαλύτερο σχετικό κίνδυνο συνολικής θνησιμότητας, από ότι οι άνδρες με ιδανικό σωματικό βάρος. Επίσης, στην ίδια μελέτη βρέθηκε ότι η παχυσαρκία συνοδεύονταν από αυξημένο κίνδυνο για αιφνίδιο θάνατο, γεγονός που οφείλεται, ενδεχομένως, στις κοιλιακές αρρυθμίες και στις έκτακτες συστολές, που παρατηρούνται συχνότερα στα παχύσαρκα άτομα, τα οποία παρουσιάζουν σε υψηλότερο ποσοστό υπερτροφία της αριστερής κοιλίας. Επιπλέον, στα παχύσαρκα άτομα έχει βρεθεί επιμήκυνση του διαστήματος QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, η οποία σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση αρρυθμιών.

Συσχέτιση της παχυσαρκίας με την Καρδιακή Ανεπάρκεια

Υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ της παχυσαρκίας και της Καρδιακής Ανεπάρκειας (ΚΑ) [41, 42]. Ανάλυση της Framingham Heart Study σε περίπου 6000 άτομα τα οποία μελετήθηκαν για 14 χρόνια αποδεικνύει την αυξημένη επίπτωση ΚΑ σε παχύσαρκα άτομα. Συγκεκριμένα, ο κίνδυνος για ΚΑ αυξάνει κατά 5% και 7% σε άντρες και γυναίκες αντίστοιχα για κάθε αύξηση του ΔΜΣ κατά 1kg/m^2 .

Ενοχοποιούμενοι μηχανισμοί των ανωτέρω αποτελούν:

- Οι αλλαγές στο καρδιαγγειακό σε παχύσαρκα άτομα που σχετίζονται με το αυξημένο καρδιακό έργο
- Η πιθανή αύξηση του βάρους της καρδιάς με την αύξηση του σωματικού βάρους
- Η αντίσταση στην ινσουλίνη
- Η πιθανή συνύπαρξη με σύνδρομο άπνοιας κατά τον ύπνο, διαβήτη, υπέρταση και υποκλινική δυσλειτουργία δεξιάς κοιλίας

Η προθρομβωτική κατάσταση στην παχυσαρκία

Η παχυσαρκία προωθεί μια κατάσταση χρόνιας φλεγμονής, η οποία ενεργοποιεί προθρομβωτικά μονοπάτια σηματοδότησης σε αιμοπετάλια καθώς και στα ενδοθηλιακά κύτταρα. [43]

Επιπρόσθετα, η χρόνια φλεγμονώδης διαδικασία συσχετίζεται με απορρύθμιση των ενδογενών αντιπηκτικών μηχανισμών, συμπεριλαμβανομένου του μονοπατιού του ιστικού παράγοντα, της αντιθρομβίνης και του συστήματος της Πρωτεΐνης C. [44]

Η υπερβολική έκφραση συγκεκριμένων παραγόντων πήξης στο πλάσμα παχύσαρκων ατόμων, όπως το ινωδογόνο, ο παράγοντας von Willerbrand και ο παράγοντας VIII δεν έχει ξεκαθαριστεί αν απλά είναι βιοδείκτες της υποκείμενης φλεγμονής ή έχουν καθοριστικό ρόλο στη διαδικασία της θρόμβωσης.[43-46]

Τέλος, η επίδραση της παχυσαρκίας στη φυσιολογική ινωδόλυση του οργανισμού μέσω κυρίως αυξημένης παραγωγής PAI-1 είναι ευνόητο πως ευοδώνει θρομβωτικά φαινόμενα. [43, 47]

Υπερηχοκαρδιογραφικά χαρακτηριστικά του παχύσαρκου ατόμου

Η διαθωρακική υπερηχογραφία χρησιμοποιώντας και μεθόδους έγχρωμου Doppler αλλά και μεθόδους speckle-tracking προσφέρει πολύ χρήσιμες πληροφορίες για την αρχική αξιολόγηση ενός παχύσαρκου ασθενούς, καθώς και για τη μετέπειτα παρακολούθησή του.

Φαίνεται πως η μάζα της αριστερής κοιλίας καθώς και το πάχος των τοιχωμάτων της είναι σε κάποιο βαθμό ανάλογη του δείκτη μάζας σώματος. Ασθενείς με σοβαρή παχυσαρκία ($\Delta\text{ΜΣ} > 35$) παρουσιάζουν κάποιου βαθμού έκπτωση της συστολικής λειτουργίας καθώς και διαστολική δυσλειτουργία [48]. Η βασική παθοφυσιολογία που ενέχεται είναι η συγκεντρική ή πιο συχνά έκκεντρη υπερτροφία που συναντάται στα παχύσαρκα άτομα [49]. Ακόμη, σημαντική είναι και η παρατήρηση πως άτομα με $\Delta\text{ΜΣ}$ από 25-30 τείνουν να εμφανίζουν πιο συχνά συστολική και διαστολική δυσλειτουργία, συγκρινόμενα με άτομα με $\Delta\text{ΜΣ} < 25$ [48]. Ακόμη καθίσταται σαφές πως οι παχύσαρκοι έχουν μεγαλύτερο πάχος έσω-μέσου χιτώνα στην καρωτίδα [50].

Μελέτες αποδεικνύουν την υπερηχοκαρδιογραφική βελτίωση σε παχύσαρκα άτομα μετά την μέτρια απώλεια βάρους μέσω υγιεινοδιαιτητικών αλλαγών. Η βελτίωση αποτυπώνεται στη μείωση της μάζας της αριστερής κοιλίας, του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα καθώς και στη βελτίωση της συστολικής και διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας. Μετά από μερική επαναπρόσληψη του χαμένου βάρους τους, οι παχύσαρκοι ασθενείς ακόμη διατηρούν κάποιο όφελος στη λειτουργικότητα της καρδιάς τους σε σχέση με τις μετρήσεις αναφοράς τους [51].

Αντιμετώπιση της Παχυσαρκίας

Η αντιμετώπιση της παχυσαρκίας πρέπει να επιχειρείται με συνεχόμενες συστάσεις προς τα παχύσαρκα άτομα για την ένταξη της φυσικής άσκησης στην καθημερινότητά τους, τη στροφή προς την υγιεινή διατροφή και τη χρησιμοποίηση φαρμακευτικών ή χειρουργικών τεχνικών σε σοβαρές περιπτώσεις παχυσαρκίας.

Η απώλεια σωματικού βάρους από τα παχύσαρκα άτομα μπορεί να καθίσταται ιδιαιτέρως επώδυνη λόγω της υπόθεσης ότι η παχυσαρκία συνδυάζεται με υποθαλαμική βλάβη φλεγμονώδους τύπου. Ειδικότερα, παρατηρείται μια εναπόθεση γλοίας (γλοίωση) στον υποθάλαμο. Οι παχυντικές τροφές προκαλούν γλοίωση που εντοπίζεται στους νευρώνες του τοξοειδούς πυρήνος. Ακόμη, όπως είναι γνωστό υπάρχει στον εγκέφαλο ένα σύστημα ανταμοιβής (reward system). Αυτό περιλαμβάνει ορισμένα ανατομικά στοιχεία και συγκεκριμένα ραβδωτό σώμα, επικλινή πυρήνα, καλύπτρα γέφυρας. Όταν σε πειραματόζωα ερεθίζεται η περιοχή της καλύπτρας απελευθερώνεται ντοπαμίνη, που προκαλεί αισθήματα ευχαριστήσεως. Αυτό το σύστημα ενεργοποιείται από τροφή, σεξουαλική επαφή, αλκοόλη, νικοτίνη, ναρκωτικές ουσίες. Στον άνθρωπο, ενεργοποιείται συνήθως με την πρόσληψη τροφής. Ωστόσο, στα παχύσαρκα πρόσωπα ή ενεργοποίηση του κέντρου ανταμοιβής είναι μικρότερη και αυτό οδηγεί σε μεγαλύτερη πρόσληψη τροφής προκειμένου να επέλθει ικανοποίηση.

Ο ρόλος της φυσικής άσκησης και της διατροφής στην Παχυσαρκία

Η υποθερμιδική διαίτα, είτε πρόκειται για διαίτα χαμηλή σε λιπαρά είτε όχι, παράγει σταθερά τόσο απώλεια βάρους όσο και μείωση της σπλαχνικής παχυσαρκίας, τουλάχιστον βραχυπρόθεσμα. Δυστυχώς, οι περισσότεροι συμμετέχοντες στις κλινικές μελέτες επαναπροσλαμβάνουν το χαμένο βάρος μετά από ένα συγκεκριμένο διάστημα. Μελέτες σε άτομα που υποβάλλονται σε διαίτα υποστηρίζουν ότι η διατήρηση μιας απώλειας βάρους κατά 10% είναι πιθανή για 5 χρόνια ή περισσότερο σε αρκετούς Αμερικανούς, αλλά τα πειραματικά δεδομένα δεν συμφωνούν πάντα.

Γενικά, οι υποθερμιδικές δίαιτες επιτρέπουν την πρόσληψη 1000 με 2000 kcal την ημέρα. Μια πιο αυστηρή προσέγγιση είναι η πολύ χαμηλή σε θερμίδες διαίτα που επιτρέπει την πρόσληψη μόνο 400 με 500 kcal την ημέρα. Αρχικά η απώλεια βάρους είναι περισσότερο γρήγορη με τη δεύτερη διαίτα, αλλά το ποσό του βάρους που χάνεται στη διάρκεια ενός έτους είναι το ίδιο και με τις δύο μεθόδους. Ωστόσο, η επαναπρόσληψη βάρους αποτελεί τον

κανόνα και φαίνεται πως οι αυστηρές δίαιτες σχετίζονται με παραίτηση του ατόμου και αποτυχία στην εφαρμογή τους.

Η υιοθέτηση ενός προγράμματος γυμναστικής χωρίς υποθερμιδική δίαιτα έχει προσδώσει απώλεια βάρους σε κάποιες μελέτες. Αρκετές μελέτες που συγκρίνουν μεθόδους απώλειας βάρους έχουν δείξει ότι ο συνδυασμός μιας δίαιτας χαμηλής σε λιπαρά και αεροβικής άσκησης μπορεί να είναι πιο αποτελεσματική από οποιαδήποτε στρατηγική μόνη της. Επιπρόσθετα, αντίθετα με την κοινή αντίληψη, η μείωση των λιπαρών σε μία δίαιτα χωρίς να δοθεί προσοχή στις θερμίδες, δεν έχει ως αποτέλεσμα απώλεια βάρους. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ διαιτητικών προγραμμάτων στους ενήλικες, παρόλο που οι δίαιτες με χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη σχετίζονταν περισσότερο με περισσότερο ευνοϊκό καρδιαγγειακό προφίλ κινδύνου.

Το πρόσφατο ενδιαφέρον στις δίαιτες που είναι χαμηλές σε υδατάνθρακες, έχει οδηγήσει στη δημοσίευση αρκετών τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών που διήρκεσαν 6 με 12 μήνες. Οι Samaha και συνεργάτες μελέτησαν 132 σοβαρά παχύσαρκα άτομα για 6 μήνες. Παρόλο που ποσοστό 40% παραιτήθηκε, η ομάδα μειωμένων υδατανθράκων έχασε σημαντικά περισσότερο βάρος (6 ± 9 kg) από την ομάδα μειωμένων λιπαρών (2 ± 4 kg), ενώ εμφάνιζαν χαμηλότερα επίπεδα TG και καλύτερη αντίσταση στην ινσουλίνη. Παρόμοια, σε μια 6μηνη μελέτη από τους Brehm και συνεργάτες, από τις 53 παχύσαρκες γυναίκες (20% παραιτήθηκαν) που συμμετείχαν στη μελέτη, αυτές που τυχαία τοποθετήθηκαν σε δίαιτα χαμηλή σε υδατάνθρακες, έχασαν περισσότερο βάρος ($8,5 \pm 1$ kg) από αυτές που υποβάλλονταν σε δίαιτα χαμηλή σε λιπαρά (4 ± 1 kg), παρόλο που τα λιπίδια και η αρτηριακή πίεση δεν διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων. [52, 53] Παρόλο που αρχικά η ομάδα υψηλών λιπαρών/υψηλών πρωτεϊνών έχασε περισσότερο βάρος από την παραδοσιακή χαμηλή σε λιπαρά δίαιτα, η διαφορά δεν ήταν σημαντική μετά από ένα χρόνο. Στην πειραματική ομάδα κατά το τέλος της μελέτης, η HDL-C ήταν υψηλότερη ($11 \pm 20\%$ έναντι $2 \pm 11\%$) και τα TG ήταν χαμηλότερα ($-17 \pm 23\%$ έναντι $1 \pm 40\%$), παρόλο που η ολική χοληστερόλη και η LDL-C έδειχναν μια τάση να είναι υψηλότερες στους μάρτυρες, ιδιαίτερα στα αρχικά στάδια της δοκιμής. Οι ομάδες δεν είχαν σημαντικές διαφορές όσον αφορά στην αρτηριακή πίεση και στην αντίσταση στην ινσουλίνη. Τα ποσοστά παραίτησης από αυτές τις μελέτες, καθώς και τα δεδομένα από τη 12μηνη μελέτη για την επαναπρόσληψη βάρους, είναι αποκαρδιωτικά για τους ειδικούς στην παχυσαρκία. Η σημαντικότητα της ενσωμάτωσης τακτικής φυσικής δραστηριότητας ταυτόχρονα με ένα διαιτητικό πρόγραμμα είναι καλά τεκμηριωμένη [54, 55].

Ιατρογενείς παρεμβάσεις στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας

Τροποποίηση της συμπεριφοράς του παχύσαρκου ασθενούς

- Ψυχολογική υποστήριξη του ασθενούς

Μεταξύ του θεράποντος ιατρού και του παχύσαρκου ασθενούς πρέπει να αναπτύσσεται μια φιλική σχέση και οι στόχοι που τίθενται να είναι ρεαλιστικοί. Οι οδηγίες που δίνονται να έχουν σχέση με αυτοέλεγχο του ασθενούς με πλήρη καταγραφή του διαιτολογίου του και τακτική καταγραφή του σωματικού βάρους. Να ανταμείβει ο ιατρός τον ασθενή ηθικά και να αναγνωρίζει την προσπάθειά του, να αυξάνει την αυτοεκτίμησή του διότι η απώλεια βάρους οδηγεί σε μείωση της ενδεχόμενης κατάθλιψης του ασθενούς. Πρέπει να σημειώνεται ότι η καθημερινή σωματική δραστηριότητα έχει μεγάλη σημασία.

- Τα τελευταία χρόνια έχουν προταθεί διάφορα γνωσιακά και συμπεριφερειολογικά μοντέλα που αφορούν τη μάθηση και αλλαγή της συμπεριφοράς και τρόπου ζωής

Τα βασικά χαρακτηριστικά της συμπεριφερειολογικής και γνωσιακής ψυχοθεραπείας σταδιοποιούνται ως ακολούθως:

Στάδιο 1: Κλινική και διαγνωστική αποτίμηση.

Στάδιο 2: Εισαγωγή εκπαιδευτικών και συμπεριφερειολογικών τεχνικών για την τροποποίηση της διαταραγμένης συμπεριφοράς.

Στάδιο 3: Επαναπροσδιορισμός ζητημάτων σχετιζομένων με τη μειωμένη αυτοεκτίμηση και την εικόνα του εαυτού του.

Στάδιο 4: Έμφαση στη σημασία που αποδίδει το άτομο στους διαμεσολαβητικούς παράγοντες, που υπόκεινται στη διαταραγμένη συμπεριφορά και στα διαταραγμένα συναισθήματα του.

Στάδιο 5: Σωκρατική μέθοδος, κατά την οποία η διατύπωση ερωτήσεων στοχεύει στο να βοηθήσει τον πάσχοντα να κατανοήσει τους υποκείμενους νοσηρούς μηχανισμούς, να αντιληφθεί τις εναλλακτικές λύσεις και να τροποποιήσει τις στάσεις ζωής.

Στάδιο 6: Προσήλωση στη συμπεριφερειολογική και γνωσιακή ψυχολογία, κατά την οποία η θεωρία μορφοποιείται επί τη βάση μαθησιακών κανόνων. Επίσης, εμπεριέχει τη δυνατότητα της αντικειμενότροπης διαμόρφωσης και αποτίμησης των θεραπευτικών στόχων.

Φαρμακευτική Θεραπεία

Η αλλαγή του τρόπου ζωής, όπως έχει ήδη αναφερθεί, δεν είναι αποτελεσματική, μιας και τα παχύσαρκα άτομα που χάνουν βάρος υποτροπιάζουν, επανακτώντας, έτσι, το σωματικό βάρος που έχασαν μέσα στα πρώτα δύο έως πέντε χρόνια. Επομένως, η συμπληρωματική φαρμακευτική θεραπεία στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας είναι σε αρκετές περιπτώσεις αναγκαία, και έχει αποδειχθεί ότι διατηρεί, σε ποσοστό υψηλότερο από το 50%, την αρχική απώλεια του σωματικού βάρους για χρονικό διάστημα δύο έως τεσσάρων ετών. Εντούτοις, ύστερα από τη διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής, παρατηρείται σταδιακή επανάκτηση του σωματικού βάρους.

Η φαρμακευτική θεραπεία στην παχυσαρκία συνιστάται σε παχύσαρκους ασθενείς με Δείκτη Μάζας Σώματος πάνω από 30 ή πάνω από 27 kg/m² και συνοδό μεταβολικό νόσημα, όπως ο ΣΔ τύπου 2 που μπορεί να συνυπάρχει με δυσλιπιδαιμία ή με αρτηριακή υπέρταση. Ο στόχος της θεραπείας είναι η μέτρια απώλεια βάρους, της τάξης του 5-10% του αρχικού σωματικού βάρους, διότι έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί σημαντική βελτίωση στους μεταβολικούς παράγοντες κινδύνου της παχυσαρκίας.

Τα φάρμακα έναντι της παχυσαρκίας, ανάλογα με το μηχανισμό δράσης τους, με βάση την εξίσωση της ενεργειακής ισορροπίας, χωρίζονται σε δύο κατηγορίες. Στην πρώτη κατηγορία ανήκουν τα φάρμακα με κεντρική δράση, που μειώνουν την πρόσληψη τροφής, ελαττώνοντας το αίσθημα της πείνας και αυξάνοντας το αίσθημα του κορεσμού, ή αυξάνουν την ενεργειακή κατανάλωση. Στη δεύτερη κατηγορία ανήκουν φάρμακα με περιφερική δράση τα οποία μειώνουν την απορρόφηση του λίπους.

Φάρμακα με κεντρική δράση που έχουν χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν είναι οι αμφεταμίνες, η φεντερμίνη, η φενφλουραμίνη και η δεξφενφλουραμίνη, αλλά έχουν αποσυρθεί από τη φαρμακευτική αγορά, λόγω σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως τα καρδιαγγειακά συμβάματα, η ψυχική και σωματική εξάρτηση και οι βαλβιδοπάθειες.

Η **ορλιστάτη** (orlistat), η οποία χρησιμοποιείται ακόμη και σήμερα στη φαρμακευτική θεραπεία της παχυσαρκίας, δρα περιφερικά στην απορρόφηση του λίπους της τροφής. Η ορλιστάτη προκαλεί αναστρέψιμη αναστολή των γαστρεντερικών λιπασών, με αποτέλεσμα τη μείωση της απορρόφησης του λίπους της τροφής, κατά 30%. Βασικό μειονέκτημά της είναι οι γαστρεντερικές διαταραχές με κυρίως διαρροϊκές κενώσεις που αποτελεί κύρια αιτία διακοπής του φαρμάκου. Μετά από μακροχρόνια χορήγηση μπορεί να επηρεάσει την

απορρόφηση λιποδιαλυτών βιταμινών A, D, E, K και επομένως συνιστάται η χορήγησή τους [56].

Η **λορκασερίνη** μειώνει την πρόσληψη τροφής μέσω εκλεκτικής ενεργοποίησης των 2C υποδοχέων της σεροτονίνης (5-HT_{2C}) στους ανορεξιογόνους νευρώνες της προοπιομελανοκορτίνης του υποθαλάμου, αλλά δεν επηρεάζει τον ενεργειακό μεταβολισμό. Με αυτό τον τρόπο, αναστέλλει τα σήματα πείνας στον εγκέφαλο, με αποτέλεσμα το αίσθημα κορεσμού να επέρχεται με μικρότερες ποσότητες τροφής. Οι ενδείξεις χορήγησης του φαρμάκου αυτού περιλαμβάνουν παχύσαρκα άτομα, με ΔΜΣ >30 kg/m² ή υπέρβαρα άτομα με ΔΜΣ >27 kg/m² και έναν επιπλέον παράγοντα κινδύνου, όπως διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης, δυσλιπιδαιμία, αρτηριακή υπέρταση και υπνική άπνοια. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου είναι κεφαλαλγία, ζάλη, κόπωση, ναυτία, ξηροστομία και δυσκοιλιότητα. Σε ασθενείς με ΣΔ, η χορήγηση λορκασερίνης συνδυάστηκε με υπογλυκαιμικά επεισόδια και για το λόγο αυτόν απαιτείται αναπροσαρμογή των δόσεων των αντιδιαβητικών δισκίων ή της ινσουλίνης. Οι παχύσαρκοι ασθενείς που λαμβάνουν λορκασερίνη πρέπει να παρακολουθούνται για μυοκαρδιοπάθεια, βαλβιδοπάθεια, βραδυκαρδία και πνευμονική υπέρταση. Επίσης, χρειάζεται προσοχή για πιθανή εμφάνιση μεταβολών της διάθεσης και αυτοκτονικής συμπεριφοράς. [57, 58]

Η **φεντερμίνη** είναι ένα ανάλογο αμφεταμίνης, που έχει ήδη χρησιμοποιηθεί στις ΗΠΑ από το 1959 για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας. Προκαλεί μείωση της όρεξης, επιδρώντας απευθείας στα κέντρα κορεσμού του υποθαλάμου μέσω του συστήματος των κατεχολαμινών. Η **τοπιραμάτη**, αν και χρησιμοποιείται κυρίως για τη θεραπεία της επιληψίας και της ημικρανίας, φαίνεται να έχει ευνοϊκές επιδράσεις στην απώλεια βάρους. Ένας πιθανός μηχανισμός που εξηγεί τη δράση αυτή της τοπιραμάτης περιλαμβάνει τον ανταγωνισμό των υποδοχέων AMPA/KA και την ενίσχυση της δράσης του γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA) στους διαύλους ασβεστίου-νατρίου των κυττάρων.[57]

Η έγκριση, το 2012, από τον FDA του συνδυασμού φεντερμίνης/τοπιραμάτης παρατεταμένης αποδέσμευσης βασίστηκε στα αποτελέσματα των μελετών CONQUER, EQUIP και SEQUEL. Συνοπτικά, αυτές έδειξαν ότι περίπου το 75% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία παρουσίασε απώλεια βάρους της τάξης του 5%, ενώ περίπου το 50% των ασθενών αυτών παρουσίασε απώλεια βάρους της τάξης του 10%. Αξίζει να σημειωθεί ότι η απώλεια βάρους συνοδεύτηκε από βελτίωση του προφίλ των λιπιδίων πλάσματος και της αρτηριακής πίεσης. [59]

Ο συνδυασμός **φεντερμίνης/τοπιραμάτης** παρατεταμένης αποδέσμευσης συνιστάται, παράλληλα βέβαια με αλλαγή του τρόπου ζωής, σε παχύσαρκα άτομα ($\Delta\text{ΜΣ} > 30 \text{ kg/m}^2$) και σε υπέρβαρα άτομα ($\Delta\text{ΜΣ} > 27 \text{ kg/m}^2$) με συνοδά νοσήματα, όπως ο ΣΔ τύπου 2 και η αρτηριακή υπέρταση. Η χορήγηση είναι από του στόματος μία φορά την ημέρα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες ήταν: παραισθησία, ξηροστομία, και δυσκοιλιότητα. Επιπλέον, η χορήγηση του φαρμάκου σε υψηλή δόση έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο για διαταραχές ύπνου, γνωστική δυσλειτουργία, καταθλιπτικά συμπτώματα και αυτοκτονικό ιδεασμό. [59]

Ωστόσο, σοβαρή πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου αποτελεί ο κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων, διότι η δράση του ασκείται μέσω της ντοπαμινεργικής οδού. Στις προκλινικές μελέτες, παρατηρήθηκε μικρή αύξηση του καρδιακού ρυθμού. Τέλος, έχει παρατηρηθεί αύξηση της επίπτωσης σημαντικών δυσμορφιών, ιδιαίτερα λαγόχειλου και λυκοστόματος, σε μωρά που γεννήθηκαν από μητέρες υπό θεραπεία τοπιραμάτη. Κατά συνέπεια, οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που λαμβάνουν το φάρμακο πρέπει να χρησιμοποιούν επαρκή αντισύλληψη και να γνωρίζουν ότι η τοπιραμάτη ενδέχεται να μειώσει την αποτελεσματικότητα των λαμβανόμενων αντισυλληπτικών.

Πρόσφατα έλαβε έγκριση και κυκλοφορεί στις ΗΠΑ ο συνδυασμός της **βουπροπριόνης/ναλτρεξόνης**, του οποίου η δράση εκδηλώνεται στον υποθάλαμο προκαλώντας μείωση της πρόσληψης τροφής. Η χορήγηση του συνδυασμού είναι δύο δισκία δύο φορές την ημέρα και οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν την ναυτία, τη δυσκοιλιότητα και τη ζάλη. [60] Τέλος, έλαβε έγκριση από το FDA και για τη θεραπεία της παχυσαρκίας η **ενέσιμη λιραγλουτίδη** στη δοσολογία των 3 mg ως το πρώτο σκεύασμα ανάλογο πεπτιδίου-1 ανθρώπινης γλυκαγόνης. Η θεραπεία αυτή προορίζεται για παχύσαρκους ή υπέρβαρους ενήλικες με $\Delta\text{ΜΣ} > 27 \text{ kg/m}^2$ και τουλάχιστον έναν παράγοντα κινδύνου για ΚΑΝ [61].

Βαριατρική χειρουργική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας

Η βαριατρική χειρουργική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας πρέπει να προτείνεται με μεγάλη προσοχή, και να πληρούνται ορισμένα κριτήρια, τα οποία έχουν καθιερωθεί διεθνώς από την Παγκόσμια Οργάνωση Χειρουργική της Παχυσαρκίας (International Federation Surgery of Obesity: IFSO) και από το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής (NIH).

Οι οδηγίες αυτές [62] είναι:

- Δείκτης μάζας σώματος πάνω από 40 ή από 35kg/m², με σοβαρό συνοδό νόσημα, όπως το σύνδρομο σοβαρής μορφής άπνοιας ύπνου, το σύνδρομο Pickwick, η καρδιομυοπάθεια που σχετίζεται με την παχυσαρκία και ο αρρυθμικός σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2.
- Επανεπιλημμένες ανεπιτυχείς προσπάθειες απώλειας βάρους με άλλες μεθόδους, όπως η αλλαγή του τρόπου ζωής και η φαρμακευτική αγωγή.
- Επιπλοκές της παχυσαρκίας, που απειλούν άμεσα τη ζωή του ασθενή
- Απουσία νοσήματος που προκαλεί παχυσαρκία, όπως η ψυχογενής βουλιμία.
- Απουσία κατάθλιψης ή προβλήματος αλκοολισμού.
- Έλλειψη εντόνων κοινωνικών και ψυχολογικών προβλημάτων, που οφείλονται στην παχυσαρκία.
- Πλήρης ενημέρωση του παχύσαρκου ασθενή για την επέμβαση και τις επιπλοκές που μπορεί να εμφανισθούν και λήψη της συγκατάθεσης του.

Οι συχνότερα εφαρμοζόμενες επεμβάσεις, όπως το bypass (roux-en-Y) και η επιμήκης γαστρεκτομή, προκαλούν πολύ σημαντική απώλεια βάρους και σχετικώς λίγες ανεπιθύμητες εκδηλώσεις, όταν αυτές γίνονται σε οργανωμένα κέντρα και από εξειδικευμένους και έμπειρους χειρουργούς. Η απώλεια βάρους, μετά από αυτές τις επεμβάσεις, οφείλεται πολύ λιγότερο σε μηχανικά αίτια λόγω περιορισμένης λήψης τροφής και δυσαπορρόφηση, αλλά κατά κύριο λόγο σε λειτουργικά αίτια. Τα τελευταία κυρίως περιλαμβάνουν διαφοροποίηση των ενδοκρινών και νευρικών μηνυμάτων προς τον εγκέφαλο, που προέρχονται από την περιφέρεια, καθώς και αλλοίωση των μηνυμάτων που απευθύνονται στο πάγκρεας και το ήπαρ. Είναι ενδιαφέρον ότι στις προαναφερθείσες βαριατρικές επεμβάσεις αλλιώνεται η μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου και υπάρχουν πολλά δεδομένα που υποδεικνύουν ότι αυτή η μετεγχειρητική μεταβολή συμβάλλει, κατά ένα ποσοστό, στην απώλεια βάρους, τη μείωση του λιπώδους ιστού και της υπερινσουλιναϊμίας.

Συμπερασματικά

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας αποτελεί μια δύσκολη και πολύπλοκη προσέγγιση και γι' αυτό το λόγο η καλύτερη αντιμετώπιση του προβλήματος αποτελεί η πρόληψη της. Προτεραιότητα πρέπει να δοθεί στα παιδιά, μέσα από την οικογενειά τους και το σχολείο αφού αυτά θα είναι οι πιθανοί αυριανοί παχύσαρκοι ασθενείς. Η σωστή διατροφή, η συστηματική σωματική δραστηριότητα, η αποφυγή καθήλωσης πολλών στην τηλεόραση και στον ηλεκτρονικό υπολογιστή καθώς και η αποφυγή του έτοιμου φαγητού από τα ταχυφαγεία θα βοηθήσουν σημαντικά προς αυτήν την κατεύθυνση.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΤΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

Ορισμοί

Μεταβολικό σύνδρομο είναι το άθροισμα πολλών μεταβολικών διαταραχών σε ένα άτομο όπως παχυσαρκία, δυσλιπιδαιμία, αρτηριακή υπέρταση, αντίσταση στην ινσουλίνη, διαταραχή της ανοχής της γλυκόζης ή ΣΔ τύπου II, μικροπρωτεϊνουρία, αύξηση παραγόντων πήξης και δεικτών φλεγμονής. Οι παράγοντες αυτοί εμφανίζονται από κοινού σε μεγαλύτερη συχνότητα από την αναμενόμενη. Η συνύπαρξη αυτή έχει σαν αντίκτυπο αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης καρδιαγγειακής νόσου και σακχαρώδους διαβήτη.

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) ανέπτυξε τον πρώτο ορισμό του ΜΣ το 1998 [63] με υποχρεωτική την παρουσία του σακχαρώδη διαβήτη ή παθολογικής ανοχής γλυκόζης (γλυκόζη αίματος στις 2 ώρες της καμπύλης ανοχής γλυκόζης $\geq 140\text{mg/dl}$) ή ινσουλινοαντίστασης (πρόσληψη γλυκόζης στο κατώτερο τεταρτημόριο του γενικού πληθυσμού, διαπιστωμένη με υπερινσουλιναϊμική, ευγλυκαιμική καμπύλη (clamp)), και δύο ή περισσότερα από τα παρακάτω κριτήρια

- *Περίμετρος μέσης/ισχίων $>90\text{ cm}$ για τους άνδρες και $>85\text{ cm}$ για τις γυναίκες, ή ΔΜΣ $>30\text{ kg/m}^2$*
- *Τριγλυκερίδια πλάσματος $\geq 150\text{ mg/dl}$ ή/και HDL-chol $<35\text{ mg/dl}$ για τους άνδρες και $<39\text{ mg/dl}$ για τις γυναίκες*
- *Αρτηριακή πίεση $\geq 140/90\text{ mmHg}$*
- *Μικροαλβουμινουρία (αλβουμίνη ούρων $\geq 20\text{ }\mu\text{g/min}$ ή αλβουμίνη/κρεατινίνη ούρων $\geq 30\text{ mg/g}$)*

Στο συγκεκριμένο ορισμό, η αντίσταση στην ινσουλίνη αποτελούσε το απόλυτο κριτήριο για τη διάγνωση του συνδρόμου. Αυτή μπορούσε να ταυτοποιηθεί με τη μορφή διαταραγμένης γλυκόζης νηστείας (impaired fasting glucose, IFG), μειωμένης ανοχής στη γλυκόζη (impaired glucose tolerance), με άλλες μετρήσεις (HOMA-IR) ή με τη μέθοδο της ευγλυκαιμικής υπερινσουλιναϊμικής καθήλωσης. Επιπρόσθετα του απόλυτου κριτηρίου της αντίστασης στην ινσουλίνη, για τη διάγνωση απαιτούνταν δύο από τα εξής: παχυσαρκία, δυσλιπιδαιμία, ΑΥ και μικροαλβουμινουρία.

Ο ορισμός του WHO ήταν αυτός που συνδύασε για πρώτη φορά την αντίσταση στην ινσουλίνη, την παχυσαρκία, τη δυσλιπιδαιμία και την ΑΥ [63]. Ωστόσο, επειδή στην κλινική

πρακτική οι μετρήσεις αντίστασης στην ινσουλίνη δεν γίνονται σε επίπεδο ρουτίνας ο ορισμός αυτός δεν ήταν χρήσιμος στην καθημερινή κλινική πράξη αλλά και στην ανάλυση μεγάλων μελετών.

Μετά από ένα χρόνο, η Ευρωπαϊκή Ομάδα για τη μελέτη της Αντίστασης στην Ινσουλίνη (EGIR), πρότεινε σαν αντίσταση στην ινσουλίνη, που είναι βασικό κριτήριο και σε αυτό τον ορισμό, να ορίζεται η τιμή της ινσουλίνης πλάσματος που είναι μεγαλύτερη από την 75η εκατοστιαία τιμή. Αυτός ο δεύτερος ορισμός του μεταβολικού συνδρόμου είναι πιο απλός αλλά δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ΣΔ τύπου 2 ασθενείς καθώς η μέτρηση ινσουλίνης νηστείας μπορεί να μην είναι χρήσιμο εργαλείο εκτίμησης της αντίστασης στην ινσουλίνη σε αυτούς τους ασθενείς. Βάσει αυτού του ορισμού, ένα άτομο έχει μεταβολικό σύνδρομο αν έχει αντίσταση στην ινσουλίνη και δύο ή περισσότερα από τα εξής: κεντρική παχυσαρκία, δυσλιπιδαιμία (αυξημένα τριγλυκερίδια ή χαμηλή HDL), ΑΥ και γλυκόζη νηστείας περισσότερη από 110 mg/dl. Ακόμη, η μικροαλβουμινουρία αποκλείεται από τα διαγνωστικά κριτήρια.

Συγκεκριμένα τα κριτήρια του είναι:

- *Υποχρεωτική η παρουσία ινσουλινοαντίστασης ή υπερινσουλιναιμίας (ινσουλίνη νηστείας στο ανώτερο τεταρτημόριο του μη διαβητικού πληθυσμού), και δύο ή περισσότερα από τα παρακάτω κριτήρια:*
 - *Περίμετρος μέσης > 94 cm για τους άνδρες και > 80 cm για τις γυναίκες*
 - *Τριγλυκερίδια ≥ 180 mg/dl ή HDL < 40 mg/dl ή υπολιπιδαιμική αγωγή*
 - *Αρτηριακή πίεση $\geq 140/90$ mmHg ή αντιυπερτασική αγωγή*
 - *Γλυκόζη νηστείας ≥ 110 mg/dl*

Ο συγκεκριμένος ορισμός από τη γένεσή του απετέλεσε εναλλακτική του ορισμού του ΠΟΥ και δεν γνώρισε ευρεία αποδοχή από την επιστημονική κοινότητα.

Η τρίτη απόπειρα να καθοριστεί το σύνδρομο έγινε από το εθνικό πρόγραμμα εκπαίδευσης στην χοληστερόλη (NCEP/ATP III) των Ηνωμένων Πολιτειών Αμερικής το 2002 . Προτάθηκαν πέντε κριτήρια: κοιλιακή παχυσαρκία, αυξημένα τριγλυκερίδια, χαμηλή HDL χοληστερόλη, ΑΥ και γλυκόζη νηστείας περισσότερη από 110mg/dl.

Η παρουσία τριών ή περισσότερων κριτηρίων εδραίωνε τη διάγνωση [64].

- *Περίμετρος μέσης >102 cm για τους άνδρες >88 cm για τις γυναίκες*
- *Τριγλυκερίδια ≥ 150 mg/dl*
- *HDL < 40 mg/dl για τους άνδρες < 50 mg/dl για τις γυναίκες*
- *Αρτηριακή πίεση >130/85 mmHg*
- *Γλυκόζη νηστείας >110 (ή 100) mg/dl*

Σ' αυτό τον ορισμό δεν έχουμε καμία πρόβλεψη για την αντίσταση στην ινσουλίνη και μπορούν να συμπεριληφθούν ασθενείς με ΣΔ έως και ασθενείς χωρίς καμία διαταραχή της γλυκόζης. Το σκεπτικό είναι ότι παράγοντες κινδύνου του μεταβολικού συνδρόμου συνυπάρχουν συχνά και αυξάνουν τον κίνδυνο για ΣΝ ανεξαρτήτου επιπέδου LDL χοληστερόλης. Επίσης θεωρεί σαν πρώτο στόχο την μείωση της LDL χοληστερόλης και το μεταβολικό σύνδρομο ως δευτερεύον στόχο στην θεραπεία μείωσης του κινδύνου.

Ένα χρόνο αργότερα, η Αμερικανική Ένωση Κλινικών Ενδοκρινολόγων (American Association of Clinical Endocrinologists, AACE) άλλαξε το όνομα του μεταβολικού συνδρόμου σε «Σύνδρομο Αντίστασης στην Ινσουλίνη» προτείνοντας τέσσερις μεταβολικές ανωμαλίες που το προσδιορίζουν: αυξημένα τριγλυκερίδια, χαμηλή HDL χοληστερόλη, ΑΥ και γλυκόζη νηστείας 110-126 mg/dl ή γλυκόζη μετά από φόρτιση 140-200 mg/dl . Ακόμη τόνισαν πως τη δεδομένη στιγμή δεν ήταν σε θέση να προτείνουν συγκεκριμένα διαγνωστικά όρια. Βάσει αυτού του ορισμού, από το νέο σύνδρομο αποκλείονται υπεργλυκαιμικοί ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια της διάγνωσης του ΣΔ.

Τα χαρακτηριστικά του ορισμού αυτού ήταν:

- *Τριγλυκερίδια >150 mg/dl*
- *HDL < 40 mg/dl στους άνδρες < 50 mg/dl στις γυναίκες*
- *Αρτηριακή πίεση >130/85 mmHg*
- *Διαταραχή ανοχής γλυκόζης: Γλυκόζη νηστείας 110-125 mg/dl ή γλυκόζη δίωρου στην καμπύλη ανοχής γλυκόζης 140-200 mg/dl.*

Ο συγκεκριμένος ορισμός προέβλεπε και άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου όπως:

- *Οικογενειακό ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη, υπέρτασης, ή καρδιαγγειακής νόσου*
- *Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών*

- *Καθιστικός τρόπος ζωής*
- *Προχωρημένη ηλικία*
- *Εθνικές ομάδες με αυξημένο κίνδυνο για διαβήτη τύπου 2 ή για καρδιαγγειακή νόσο.*

Οι μελετητές τόνισαν πως τη δεδομένη στιγμή δεν ήταν σε θέση να προτείνουν συγκεκριμένα διαγνωστικά όρια και ότι όλες οι καταστάσεις που περιλαμβάνει είναι πολύ πιθανόν να εντοπίζουν και άτομα με αντίσταση στην ινσουλίνη. Βάσει αυτού του ορισμού, από το νέο σύνδρομο αποκλείονται υπεργλυκαιμικοί ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια της διάγνωσης του ΣΔ.

Τον Απρίλιο του 2005, ο IDF (International Diabetes Federation) εξέδωσε ένα νέο ορισμό (6) για το μεταβολικό σύνδρομο ο οποίος διαμορφώθηκε από μια συνάντηση μιας ομάδας ειδικών επιστημόνων από όλο τον κόσμο. Η αναγκαιότητα αυτής της συνάντησης προέκυψε από την αδυναμία εύκολης αναγνώρισης των ασθενών στην κλινική πράξη και τη δυσαρμονία στην ανάλυση αποτελεσμάτων μελετών (λόγω χρησιμοποίησης διαφορετικών ορισμών) [65]. Σύμφωνα με τον ορισμό του IDF, ένα άτομο για να έχει μεταβολικό σύνδρομο πρέπει

- *να έχει κεντρική παχυσαρκία (περίμετρος μέσης $\geq 94\text{cm}$ σε άντρες και $\geq 80\text{ cm}$ σε γυναίκες ευρωπαϊκής καταγωγής, με διαφορετικές τιμές σε άλλες ομάδες εθνικοτήτων)*

Εκτός αυτής ο ορισμός προϋποθέτει την ύπαρξη τουλάχιστον δύο από τα παρακάτω:

- *τριγλυκερίδια $\geq 150\text{ mg/dl}$ ή ειδική θεραπεία για αυτά)*
- *HDL χοληστερόλη $<40\text{ mg/dl}$ στους άνδρες και $<50\text{ mg/dl}$ στις γυναίκες ή ειδική θεραπεία για αυτή*
- *AY (Συστολική Αρτηριακή Πίεση $\geq 130\text{ mmHg}$ ή Διαστολική Αρτηριακή Πίεση $\geq 85\text{ mmHg}$ ή θεραπεία διαγνωσθείσας AY)*
- *Γλυκόζη νηστείας $\geq 100\text{ mg/dl}$ ή διαγνωσθείς ΣΔ τύπου 2*

Αν και η σπλαχνική παχυσαρκία αναγνωρίζεται ως σημαντικό στοιχείο του μεταβολικού συνδρόμου, ο ορισμός του IDF έχει επικριθεί για την έμφαση που δίνει στην παχυσαρκία και όχι στην αντίσταση στην ινσουλίνη. [66]

Λίγους μήνες αργότερα, το Σεπτέμβριο του 2005, οι Grundy και συν. [67] εκπροσωπώντας την AHA/NHLBI (American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute) ουσιαστικά προτείνουν κάποιες αλλαγές στα ATP III κριτήρια με την κοιλιακή παχυσαρκία να είναι ένα από τα πέντε ισάξια κριτήρια για τη διάγνωση του συνδρόμου. Τα υπόλοιπα

κριτήρια είναι κοινά με τον ορισμό του IDF. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι δύο ορισμοί διαφέρουν και στον ορισμό της κοιλιακής παχυσαρκίας καθώς ο ορισμός του AHA/NHLBI την ορίζει ως την περίμετρο μέσης ≥ 102 cm στους άντρες και ≥ 88 cm στις γυναίκες. Οι τιμές 102 cm και 88 cm καθορίστηκαν από τις κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση των υπέρβαρων και παχύσαρκων στις ΗΠΑ που εκδόθηκαν από το NHLBI το 1998 και αντιστοιχούν σε ΔΜΣ περίπου 30 kg/m^2 . Οι τιμές που προτείνει ο IDF προσεγγίζουν το 25 kg/m^2 .

Πίνακας 5 Κριτήρια ορισμού του μεταβολικού συνδρόμου σύμφωνα με WHO, EGIR, NCEP, AACE, IDF και AHA/NHLBI

Κριτήρια	WHO (τροποποιημένα)	EGIR	NCEP (ATPIII)	AACE (τροποποιημένα)	IDF	AHA /NHLBI
IR	+	+				
IFG mg/dL ή IGT (2h PG) mg/dL	≥ 110 ≥ 140 ή ΣΔ II	≥ 110	≥ 110	≥ 110 ≥ 140 (όχι ΣΔ II)	≥ 100 ή λήψη αγωγής	≥ 100 ή λήψη αγωγής
Περίμετρος μέσης ή WHR	>0.9 (> 0.85)	≥ 94 (≥ 80)	>102 (>88)		≥ 94 (≥ 80)	>120 (>88)
BMI (kg/m^2)	>30			>25		
ΑΠ (mmHg)	$\geq 140/90$	$\geq 140/90$	$\geq 130/85$	$\geq 130/85$	$\geq 130/85$ ή λήψη αγωγής	$\geq 130/85$ ή λήψη αγωγής
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	≥ 150	>175	≥ 150	≥ 150	≥ 150 ή λήψη αγωγής	≥ 150 ή λήψη αγωγής
HDL-C (mg/dL)	<35 (39)	<39	<40 (<50)	<40 (<50)	<40 (<50) ή λήψη αγωγής	≤ 35 (≤ 42) ή λήψη αγωγής
Αριθμός απαιτούμενων κριτηρίων για τη διάγνωση	IR ή IFG ή IGT και επιπλέον ≥ 2 από τα: κεντρική παχυσαρκία (WHR ή/και BMI), \uparrow ΑΠ, δυσλιπιδαιμία (\uparrow TG ή/και \downarrow HDL-C) ή μικρολευκωματιναιμία	IR και επιπλέον ≥ 2 από τα: κεντρική παχυσαρκία (περίμετρος μέσης), IGF, \uparrow ΑΠ, δυσλιπιδαιμία (\uparrow TG ή/και \downarrow HDL-C)	≥ 3 από τα παραπάνω κριτήρια	Η διάγνωση εξαρτάται από την βασισμένη στους παράγοντες κινδύνου/ αντίσταση στην ινσουλίνη κλινική εκτίμηση	Κεντρική παχυσαρκία (περίμετρος μέσης) και επιπλέον 2 άλλα κριτήρια	≥ 3 από τα παραπάνω κριτήρια

Το 2009 πραγματοποιήθηκε μια συνάντηση μεταξύ μερικών μεγάλων οργανισμών που ασχολούνται με το μεταβολικό σύνδρομο, σε μια προσπάθεια να ενοποιήσουν τα κριτήρια για τη διάγνωση του. Μετά από συζητήσεις μεταξύ αντιπροσώπων του IDF και του AHA/NHLBI συμφωνήθηκε η κοιλιακή παχυσαρκία να μην αποτελεί αναγκαίο στοιχείο της διάγνωσης αλλά ένα από τα πέντε κριτήρια. Η συναίνεση και η συμβολή εκπροσώπων των IDF, AHA, NHLBI, IAS (International Atherosclerosis Society) και IASO (International

Association for the Study of Obesity) πρότεινε τη δημιουργία ενός νέου ορισμού του μεταβολικού συνδρόμου το 2009 σύμφωνα με τον οποίο κάποιος πάσχει από το μεταβολικό σύνδρομο αν έχει τρία από τα εξής: αυξημένη περίμετρο μέσης (τα όρια διαφοροποιούνται ανάλογα με τις εθνικές και φυλετικές ιδιαιτερότητες), αυξημένα τριγλυκερίδια, μειωμένη HDL χοληστερόλη, ΑΥ και γλυκόζη νηστείας ≥ 100 mg/dl (ή υπό αγωγή για το ΣΔ). Οι επιστήμονες που έλαβαν μέρος κατέληξαν σε μια κοινή δήλωση/συμφωνία (Προσωρινή Ενωτική Δήλωση, Joint Interim Statement - JIS) για τον ορισμό του συνδρόμου. Η τελική διατύπωση, σε αντίθεση με τον ορισμό του IDF του 2005, όπως προαναφέρθηκε, δεν ελάμβανε την κεντρική παχυσαρκία ως απαραίτητη προϋπόθεση για να έχει κάποιος το σύνδρομο, ενώ από την άλλη υιοθετούσε τα πιο αυστηρά κριτήρια για την περίμετρο μέσης του IDF [68].

Συγκεκριμένα, τα κριτήρια του τελευταίου ορισμού είναι:

- *Γλυκόζη νηστείας > 100 mg/dl ή αγωγή για ΣΔ τύπου 2*
- *Παχυσαρκία κεντρικού τύπου (περίμετρος μέσης στους άνδρες > 94 cm, στις γυναίκες > 80 cm)*
- *Τιμές ΑΠ (ΣΑΠ ≥ 130 mmHg , ΔΑΠ ≥ 85 mmHg ή λήψη αντιυπερτασικής αγωγής*
- *Τιμή τριγλυκεριδίων ≥ 150 mg/dl ή λήψη αγωγής*
- *Τιμή HDL (στους άντρες < 40 mg/dl , στις γυναίκες < 50 mg/dl)*

Η Ιστορία του Μεταβολικού Συνδρόμου

Οι πρώτες αναφορές σε αυτό το συνδυασμό των παραγόντων κινδύνου για ΚΑΝ έγιναν λίγο μετά το 1920 από τους Karl Hitzengerger και Martin Richter, τον Eskin Kylin και τον Gregorio Maranon, οι οποίοι δουλεύοντας ανεξάρτητα μεταξύ τους πρότειναν κάποια αιτιολογική σχέση μεταξύ της ΑΥ και του ΣΔ. Λίγα χρόνια αργότερα ο Himsworth ήταν ο πρώτος που διαχώρισε τους διαβητικούς ασθενείς σε ινσουλινοευσταθιστούς και ινσουλινοανθεκτικούς . Λίγο πριν το 1950, ο Dr Jean Vague περιέγραψε μία πιθανή συσχέτιση της παχυσαρκίας με το ΣΔ , την αθηροσκλήρωση την ουρική αρθρίτιδα και τη λιθίαση και ήταν ο πρώτος που διέκρινε τον ανδρογενή από το γυναικοειδή τύπο παχυσαρκίας. Λίγα χρόνια αργότερα πρότεινε τη συσχέτιση της ανδρογενούς παχυσαρκίας με την ανάπτυξη ΣΔ, ΑΥ, ουρικής αρθρίτιδας , πρόταση που ενστερνίστηκαν οι Aldrink και Meigs και συσχέτισαν τον συγκεκριμένο τύπο παχυσαρκίας με την ανάπτυξη δυσλιπιδαιμίας

και υπεργλυκαιμίας. Στις αρχές του '70 ο Hanefeld επέκτεινε τις ως τότε παρατηρήσεις υποσημαίνοντας τον υψηλό κίνδυνο αθηροσκλήρωσης των ασθενών αυτών. Το 1981 οι Hanefeld και Leonhardt βασιζόμενοι σε επιδημιολογικά και παθοφυσιολογικά δεδομένα ήταν αυτοί που περιέγραψαν ένα «Μεταβολικό Σύνδρομο» που αποτελούνταν από ΣΔ τύπου 2, υπερινσουλιναιμία, παχυσαρκία, υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, ουρική αρθρίτιδα και θρομβοφιλία. Ακόμη πρόσθεσαν ότι οι διαταραχές αυτές αναπτύσσονται όταν περιβαλλοντικοί παράγοντες επιδρούν σε ένα γενετικά προδιατεθειμένο άτομο.

Μετά τη διάλεξη του Gerard M. Reaven "Banting lecture", το 1988, μεγάλο μέρος του ερευνητικού ενδιαφέροντος επικεντρώθηκε στην οντότητα την οποία ο Reaven ονόμασε «Σύνδρομο X» και πρότεινε ως υποκείμενο μηχανισμό της την αντίσταση στην ινσουλίνη. Το «Σύνδρομο X» αποτελούνταν από ΑΥ, υπερινσουλιναιμία, μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη, αυξημένη συγκέντρωση VLDL χοληστερόλης - τριγλυκεριδίων πλάσματος και μειωμένη συγκέντρωση HDL χοληστερόλης. Επιπρόσθετα επεσήμανε τον αυξημένο κίνδυνο αθηροσκλήρωσης και έδωσε έμφαση στο αποτέλεσμα που έχουν οι γενετικοί και οι περιβαλλοντικοί (φυσική άσκηση, παχυσαρκία) παράγοντες στο ποσό της ινσουλινο-αντίστασης.

Ένα χρόνο αργότερα, Ο Norman Kaplan πρόσθεσε στις διαταραχές που περιέγραψε ο Reaven έναν πολύ σημαντικό παράγοντα, που από τότε θεωρείται ένα από τα τυπικά στοιχεία του συνδρόμου. Αυτός ο παράγοντας είναι η κεντρική παχυσαρκία, η συσσώρευση δηλαδή αποθεμάτων σπλαχνικού και υποδόριου λίπους στην κοιλιακή περιοχή. Ο Kaplan συνόψισε τα χαρακτηριστικά του συνδρόμου σε τέσσερα συστατικά: την κοιλιακή παχυσαρκία, την μειωμένη ανοχή σε γλυκόζη, την υπερτριγλυκεριδαιμία και την ΑΥ. Ονόμασε δε το σύνδρομο «Το θανάσιμο κουαρτέτο» έτσι ώστε να τονίσει τη σημασία του στην ανάπτυξη ΚΑΝ. Κατά τη διάρκεια των προηγούμενων ετών, ο όρος «Μεταβολικό Σύνδρομο» έχει γίνει από τους συχνά χρησιμοποιούμενους στον τομέα των ιατρικών επιστημών.

Η Επιδημιολογία του Μεταβολικού Συνδρόμου

Ο επιπολασμός του ΜΣ ποικίλλει παγκοσμίως αντανakλώντας τις διαφοροποιήσεις ανάλογα με τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά, τις διατροφικές συνήθειες καθώς και τον τρόπο ζωής της εθνικότητας ή της φυλής. Σημαντική ακόμη διαφοροποίηση στην καταγραφή της επιδημιολογίας του ΜΣ προκύπτει από τη χρησιμοποίηση των διαφορετικών ορισμών και διαγνωστικών του κριτηρίων. Γενικά, ο επιπολασμός του ΜΣ αυξάνει με την ηλικία.

Το υψηλότερο καταγεγραμμένο ποσοστό αφορά ιθαγενείς Αμερικανούς με περίπου 60% των γυναικών και 45% των ανδρών ηλικίας 45-49 ετών να εκπληρώνουν τα κριτήρια του ΜΣ (NCEP:ATP III). Βάσει της μελέτης NHANES το ποσοστό των ενηλίκων μη διαβητικών ατόμων που πληρούν τα κριτήρια του ΜΣ είναι 28% για τους άνδρες και 30% για τις γυναίκες.

Συγκεκριμένα, ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου σύμφωνα με τους ορισμούς του NCEP, WHO και IDF στον ενήλικο πληθυσμό στις ΗΠΑ υπολογίζεται σε 27%, 25,1% και 39,1%, αντίστοιχα [69], [70] ενώ για τον Ελληνικό πληθυσμό και σύμφωνα με τους Άθυρος και συνεργάτες κυμαίνεται από 24,5% με βάση τον ορισμό του NCEP μέχρι 43,4% με βάση τον ορισμό του IDF [71].

Όσον αφορά στην Ευρώπη συνολικά, η έρευνα των Hu και συνεργατών, η οποία συγκέντρωσε στοιχεία από 8 προοπτικές μελέτες που διεξήχθησαν στον ευρωπαϊκό χώρο, έχοντας δείγμα 11,512 άτομα, ηλικίας 30-89 ετών, βρήκε ότι ο επιπολασμός του ΜΣ στην Ευρώπη είναι 15% με ελαφρά μεγαλύτερη τιμή στους άνδρες από ότι στις γυναίκες . [72] Ευρωπαϊκή προοπτική μελέτη 11-ετους παρακολούθησης των Lakka και συνεργατών σε πληθυσμό 1209 Φιλανδών ανδρών με ελεύθερο ιστορικό καρδιαγγειακών νοσημάτων, ΣΔ και καρκίνου, αναφέρεται ιδιαίτερα χαμηλός επιπολασμός μεταβολικού συνδρόμου σύμφωνα με τα κριτήρια της NCEP (8.8%) ωστόσο με ιδιαίτερα υψηλό σχετικό κίνδυνο θνητότητας λόγω στεφανιαίας νόσου [73].

Για τον επιπολασμό του ΜΣ στην Ελλάδα με την μελέτη του Παναγιωτάκου και συνεργατών, από την Αττική, με τα κριτήρια του ATPIII βρέθηκε 19,8% (μεγαλύτερος στους άνδρες 25,2% και 14,6% στις γυναίκες). Τα αποτελέσματα προέκυψαν από τη μελέτη ATTICA που μελέτησε ενήλικες από την Αττική και ακόμη βρέθηκε ότι ο επιπολασμός αυξανόταν με την ηλικία και στα δύο φύλα [74].

Με την μελέτη του Άθυρου το 2005, σε άτομα >18 ετών σε πληθυσμό 4753 το 54% προερχόταν από αστικές περιοχές, 25% ημιαστικές και 21% αγροτικές περιοχές. Ο επιπολασμός αυξανόταν με την ηλικία αλλά ο επιπολασμός ήταν πιο αυξημένος 23,6% με 24,2% στους άνδρες και 22,8% στις γυναίκες.[75]

Επιπολασμός του Μεταβολικού Συνδρόμου στα 2 φύλα

Όσον αφορά στον επιπολασμό του συνδρόμου στα δύο φύλα, τα παραπάνω στοιχεία δεν σχηματίζουν σαφή εικόνα. Υπάρχουν χώρες στις οποίες οι μελέτες έχουν αντικρουόμενα

αποτελέσματα (Κορέα, Φινλανδία), χώρες που το σύνδρομο είναι συχνότερο στις γυναίκες (Κίνα, Ταιβάν, Βενεζουέλα, Πορτογαλία).

Στην Ελλάδα οι δύο μελέτες που έχουν γίνει παρουσιάζουν μεγαλύτερη συχνότητα του μεταβολικού συνδρόμου στους άνδρες, αν και παρουσιάζουν διαφορετικά αποτελέσματα για το ποσοστό των γυναικών που έχουν το σύνδρομο. [75]

Επιπολασμός στις εθνικότητες

Η εθνικότητα φαίνεται επίσης, να επηρεάζει την ύπαρξη του Συνδρόμου. Έρευνες έχουν δείξει ότι κάποιες πληθυσμιακές ομάδες είναι πιο επιρρεπείς σε σχέση με κάποιες άλλες. Τέτοιες είναι οι Αμερικάνοι του Μεξικού σε σχέση με τους υπόλοιπους Αμερικάνους [76] η λευκή φυλή έναντι της μαύρης [77], οι Ασιάτες Ινδοί έναντι των Αφρικανών της Καραϊβικής και οι τελευταίοι έναντι των Ευρωπαίων [78].

Η εκβιομηχανοποίηση και ο καθιστικός τρόπος ζωής παγκοσμίως συσχετίζεται με αυξανόμενα ποσοστά παχυσαρκίας. Ο στατικός τρόπος ζωής μιας διατροφής δυτικού τύπου (χαμηλή σε ίνες, υψηλή σε κορεσμένο λίπος, υψηλή σε ραφιναρισμένους υδατάνθρακες), η προοδευτική αύξηση του σωματικού βάρους και το κάπνισμα οδηγούν στην αύξηση του επιπολασμού του ΜΣ. Το γεγονός αυτό αναμένεται να αυξήσει δραματικά τα ποσοστά του ΜΣ. Επιπρόσθετο γεγονός που προμηνύει την αύξηση αυτή αποτελεί η αυξανόμενη γήρανση του πληθυσμού σε συνδυασμό με το γεγονός πως ο επιπολασμός του ΜΣ αυξάνει με την ηλικία.

Ο επιπολασμός του ΜΣ στα παιδιά δεν είναι ιδιαίτερα μελετημένος. Σε μέτρια παχύσαρκα παιδιά (z score του δείκτη μάζας σώματος 2-2,5) το ποσοστό ήταν 38,7% και στα παιδιά με βαριά παχυσαρκία (z score >2,5) 49,7. Σε μια μελέτη υπέρβαρων/παχύσαρκων παιδιών το 77% είχε ινσουλινοαντίσταση και το 50% είχε τουλάχιστον δύο από τρεις παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου, όπως υπέρταση, δυσλιπιδαιμία ή υπερινσουλιναίμια.

Η IDF ανέπτυξε ένα πλαίσιο προσδιορισμού του μεταβολικού συνδρόμου σε παιδιά και εφήβους όπου δίνεται μεγαλύτερη προσοχή σε παιδιά με κοιλιακή παχυσαρκία (περίμετρος μέσης >90% εκατοστιαίας θέσης) όπου πρέπει να δοθεί ιδιαίτερο βάρος στη μείωση του σωματικού βάρους των παιδιών.

Πίνακας 6 Μεταβολικό σύνδρομο στα παιδιά και τους εφήβους (Προσδιορισμός IDF 2007)

Ηλικίες 6-10 ετών	Ηλικίες 10-16 ετών	Ηλικίες >16 ετών
<p>Παχυσαρκία:</p> <p>περίμετρος μέσης >90% εκατοστιαίας θέσης</p>	<p>Παχυσαρκία:</p> <p>περίμετρος μέσης >90% εκατοστιαίας θέσης</p>	<p>Παχυσαρκία:</p> <p>περίμετρος μέσης >94cm για αγόρια και 80cm για κορίτσια</p>
<p>Μεταβολικό σύνδρομο δε διαγιγνώσκεται.</p> <p>Εφίσταται προσοχή για μείωση βάρους.</p> <p>Πρόσθετες εξετάσεις εάν υπάρχει:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Οικ. Ιστορικό Μεταβολικού Συνδρόμου • Δυσλιπιδαιμία • Καρδιαγγειακής νόσου • Υπέρτασης • Παχυσαρκίας 	<p>Παρουσία 2 ακόμη κριτηρίων</p> <ul style="list-style-type: none"> • Σάκχαρο νηστείας ≥ 100 mg/dl ή γνωστός ΣΔ II • Συστολική Α.Π. ≥ 130 mmHg ή Διαστολική Α.Π. ≥ 85 mmHg • Τριγλυκερίδια Νηστείας ≥ 150 mg/dl • HDL < 40 mg/dl 	<p>Παρουσία 2 ακόμη κριτηρίων</p> <ul style="list-style-type: none"> • Γλυκόζη νηστείας ≥ 100 mg/dl ή γνωστός ΣΔ II • Συστολική Α.Π. ≥ 130 mmHg ή Διαστολική Α.Π. ≥ 85 mmHg ή γνωστή υπέρταση υπό αγωγή • Τριγλυκερίδια Νηστείας ≥ 150 mg/dl ή λήψη υπολιπιδαιμικής αγωγής • HDL < 40 mg/dl για αγόρια ή <50 mg/dl για κορίτσια ή λήψη ειδικής υπολιπιδαιμικής αγωγής

Zimmer et al: Lancet 2007; 369:2059-2061

Η παθοφυσιολογία του Μεταβολικού Συνδρόμου

Η παχυσαρκία φαίνεται πως αποτελεί το γενεσιουργό αίτιο των υπολοίπων διαταραχών που χαρακτηρίζουν το μεταβολικό σύνδρομο. Συγκεκριμένα, ο υπέρμετρος λιπώδης ιστός απελευθερώνει σε αφθονία ελεύθερα λιπαρά οξέα (ΕΛΟ). Τα εν λόγω μόρια κυκλοφορούν στον οργανισμό και στο ήπαρ οδηγούν σε αυξημένη παραγωγή γλυκόζης και τριγλυκεριδίων και σε αύξηση της έκκρισης λιποπρωτεϊνών πολύ χαμηλής πυκνότητας (VLDL).



Σχήμα 2 Παθοφυσιολογία του Μεταβολικού Συνδρόμου

Συνυπάρχουσες διαταραχές λιπιδίων και λιποπρωτεϊνών περιλαμβάνουν την μείωση της HDL, την αύξηση της LDL, τη μειωμένη μετατροπή της γλυκόζης σε γλυκογόνο και την αυξημένη συγκέντρωση λιπιδίων στα τριγλυκερίδια.

Η αντίσταση στην ινσουλίνη αποτελεί το θεμέλιο λίθο για την εμφάνιση των διαφόρων παραμέτρων του συνδρόμου. Η εμφάνισή της προκαλεί την αύξηση έκκρισης της ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του πάγκρεατος εμποδίζοντας την εγκατάσταση της υπεργλυκαιμίας. Με την πάροδο του χρόνου παρατηρείται μείωση της επάρκειας των β κυττάρων. Προοδευτικά

εμφανίζεται διαταραχή ανοχής της γλυκόζης και διαταραχή της γλυκόζης νηστείας με τελικό αποτέλεσμα την εγκατάσταση ΣΔ. Η ανεπάρκεια των β-κυττάρων του παγκρέατος δεν εμφανίζεται πάντα σε όλες τις περιπτώσεις αντίστασης στην ινσουλίνη και πιθανώς να συνυπάρχει γενετική προδιάθεση.

Η δυσλιπιδαιμία οφείλεται στην αυξημένη σύνθεση τριγλυκεριδίων στα ηπατικά κύτταρα, τα οποία τροφοδοτούνται από την αυθημένη – λόγω της αντίστασης στην ινσουλίνη – ποσότητας γλυκόζης και ελεύθερων λιπαρών οξέων. Τα τριγλυκερίδια απελευθερώνονται από τα ηπατικά κύτταρα και κυκλοφορούν με τη μορφή VLDL χοληστερόλης. Η αντίσταση στην ινσουλίνη δεν επιτρέπει την ενεργοποίηση του ενζύμου λιπολυτική λιπάση, που διασπά τη VLDL, απελευθερώνοντας Ελεύθερα Λιπαρά Οξέα, τα οποία φυσιολογικά προσλαμβάνονται από τα λιποκύτταρα και μετατρέπονται ενδοκυτταρίως σε τριγλυκερίδια. Αντιθέτως τα λιποκύτταρα διασπούν και τα τριγλυκερίδια που περιέχουν, απελευθερώνοντας ΕΛΟ στο αίμα. Ταυτόχρονα η μακρά παραμονή των VLDL στην κυκλοφορία προκαλεί ελλάτωση της HDL και εμφάνιση μικρών πυκνών αθηρογόνων LDL σωματιδίων. Συνοψίζοντας, μέση της αντίστασης στην ινσουλίνη παρατηρείται υπερτριγλυκεριδαιμία, μείωση της HDL και παρουσία αθηρογόνων LDL σωματιδίων.

Η αντίσταση στην ινσουλίνη, πέραν των συνοδών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου και των μεταβολικών διαταραχών, συνδέεται με όλες τις διαδικασίες της αθηρωμάτωσης από τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου μέχρι τη ρήξη, θρόμβωση και εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

Η προγλεγμονώδης κατάσταση συνεισφέρει στην ινσουλινοαντίσταση. Η υπερέκκριση Ιντερλευκίνης 6 (IL-6) και παράγοντα νέκρωσης των όγκων Α (TNF-α) που παράγεται από τα λιποκύτταρα και τα μακροφάγα επιτείνει την ινσουλινοαντίσταση και τη λιπόλυση των αποθηκών τριγλυκεριδίων στο λιπώδη ιστό με αποτέλεσμα αύξηση των κυκλοφορούντων ελεύθερων λιπαρών οξέων. Η δράση των κυττοκινών (IL-6 και άλλων) επεκτείνεται και στην αύξηση της παραγωγής γλυκόζης και VLDL μορίων από το ήπαρ καθώς και στην αύξηση της ινσουλινοαντίστασης στο μυϊκό ιστό.

Οι κυτταροκίνες και τα ΕΛΟ επιπρόσθετα ενισχύουν την ηπατική παραγωγή ινδογόνου και την παραγωγή αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου 1 (PAI-1), δράσεις που επάγουν προθρομβωτική κατάσταση στον οργανισμό. Επιπλέον, αυξημένα επίπεδα κυκλοφορούντων κυτταροκινών διεγείρουν την ηπατική παραγωγή C αντιδρώσας πρωτεΐνης.

Η υπεργλυκαιμία καθώς και τα εν αφθονία κυκλοφορούντα ΕΛΟ αυξάνουν την έκκριση ινσουλίνης από το πάγκρεας με αποτέλεσμα την υπερινσουλιναιμία. Αυτή μπορεί να προκαλέσει αυξημένη επαναρρόφηση νατρίου και υπερδιέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, καταστάσεις που συνάμα με τα αυξημένα επίπεδα ΕΛΟ συνεισφέρουν στην ΑΥ των ασθενών με ΜΣ και μπορεί να αυξήσει τη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου και την αγγειοσύσπαση.

Σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία του ΜΣ φαίνεται πως διαδραματίζει η κυτταροκίνη αδιπονεκτίνη. Τα παχύσαρκα άτομα ιδίως αυτά με σπλαχνική παχυσαρκία έχουν χαμηλά επίπεδα αδιπονεκτίνης στον ορό. Η αδιπονεκτίνη παρουσιάζει αντιφλεγμονώδη δράση παρουσία υψηλών επιπέδων CRP, IL-6 στον ορό δηλαδή αντιφλεγμονωδών παραγόντων που ενδέχεται να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην διαδικασία έναρξης και εξέλιξης της αθηροσκλήρωσης και της νεφρικής βλάβης. Λόγω της αντιφλεγμονώδους δράσης και της ενίσχυσης της ευαισθητοποίησης των ιστών στην ινσουλίνη, η μείωση των επιπέδων της ευοδώνει την πρόοδο του μεταβολικού συνδρόμου.

Η παχυσαρκία τέλος, είναι ένας σημαντικός ελλοχεύων παράγοντας κινδύνου για εμφάνιση μεταβολικού συνδρόμου. Συνδέεται με πολλούς παράγοντες κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου και ΣΔ τύπου II. Ενεργεί σε ποικίλες μεταβολικές διαδικασίες και είναι ουσιαστικά αδύνατο να τις διαφοροποιήσει κανείς για το ποια είναι περισσότερο και ποια λιγότερο σημαντική. Η παχυσαρκία και ιδίως η κοιλιακή, που είναι ένα από τα διαγνωστικά κριτήρια του συνδρόμου, αυξάνει την αντίσταση στην ινσουλίνη και θεωρείται ο σημαντικότερος επίκτητος αιτιολογικός παράγοντας. Επομένως, η αντιμετώπιση της με απώλεια σωματικού βάρους αποτελεί τη βασική στρατηγική στη θεραπεία αυτών των ασθενών.

Κλινικό αντίκτυπο του Μεταβολικού Συνδρόμου

Το μεταβολικό σύνδρομο είναι σημαντικός παράγοντας κινδύνου για επικείμενη ανάπτυξη ΣΔ τύπου 2 ή ΚΑΝ. Οι ασθενείς αυτοί - πλην της κεντρικής παχυσαρκίας και της αρτηριακής υπέρτασης παραμένουν ασυμπτωματικοί. Βασικό κομμάτι στη διαχείριση τέτοιων ασθενών είναι η έγκαιρη ανεύρεσή τους και η επιθετική αντιμετώπιση των παραγόντων κινδύνου για ΚΑΝ καθώς και η προτροπή για άσκηση, αλλαγή του τρόπου ζωής τους και μείωση του σωματικού τους βάρους [79, 80].

Μεταβολικό Σύνδρομο και κίνδυνος για ανάπτυξη Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2

Προοπτικές μελέτες έχουν δείξει σαφή και ισχυρή συσχέτιση του μεταβολικού συνδρόμου και του κινδύνου για ανάπτυξη ΣΔ τύπου 2. Έχει αποδειχθεί η αύξηση του σχετικού κινδύνου για ανάπτυξη διαβήτη των ατόμων με μεταβολικό σύνδρομο και κυρίαρχο ρόλο διαδραματίζει η αντίσταση στην ινσουλίνη (αποτελεί κριτήριο διάγνωσης στον ορισμό κατά WHO) [81, 82].

Μεταβολικό Σύνδρομο και Αρτηριακή Υπέρταση

Η σχέση του μεταβολικού συνδρόμου και της ΑΥ είναι πλέον καλά εδραιωμένη [83]. Παράδοξα, υπό φυσιολογικές συνθήκες η ινσουλίνη είναι ένας αγγειοδιαστολέας με δευτερογενείς επιδράσεις στην απορρόφηση νατρίου από τους νεφρούς. Ωστόσο, στην περίπτωση της ινσουλινοαντίστασης χάνεται η αγγειοδιασταλτική ικανότητα αλλά διατηρείται η ικανότητα επανναρόφησης νατρίου. Μία ακόμη δράση της ινσουλίνης, η οποία διατηρείται και υπό το καθεστώς της αντίστασης στην ινσουλίνη, είναι η υπερδιέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Τέλος, η αντίσταση στην ινσουλίνη χαρακτηρίζεται από αλλοιώσεις σε σηματοδοτικά μονοπάτια τα οποία προκαλούν ανισορροπία στην παραγωγή οξειδίου του αζώτου και στην έκκριση ενδοθηλίνης 1, γεγονός που οδηγεί σε μειωμένη ροή αίματος [84, 85].

Μεταβολικό Σύνδρομο και κίνδυνος για εκδήλωση Καρδιαγγειακής Νόσου

Αρκετές μελέτες και μετα-αναλύσεις αυτών βρήκαν πως το μεταβολικό σύνδρομο αυξάνει τον κίνδυνο για ΚΑΝ με αύξηση του σχετικού κινδύνου έως και 2,2 καθώς και τη θνητότητα με αύξηση του σχετικού κινδύνου έως 1,6. Ο αυξημένος κίνδυνος φαίνεται πως οφείλεται περισσότερο στο συνονθύλευμα των παραγόντων κινδύνου ή την αντίσταση στην ινσουλίνη (που σχετίζονται με το ΜΣ) παρά μόνο στην παχυσαρκία.

Μεταβολικό Σύνδρομο και φλεγμονή

Σε άτομα με αντίσταση στην ινσουλίνη υπάρχουν ευρήματα υποκλινικής φλεγμονής της δείχνουν αυξημένα επίπεδα CRP και του ινωδογόνου. [86, 87] Η CRP έχει αποδειχθεί σημαντικός παράγοντας πρόγνωσης για ανάπτυξη ΚΑΝ. Τα επίπεδα CRP έχει βρεθεί ότι σχετίζονται με το ΔΜΣ, τα λιπίδια και τη γλυκόζη νηστείας.

Στη μελέτη IRAS σε άτομα χωρίς ΣΔ, η CRP, ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων και το ινωδογόνο εμφάνιζαν θετική συσχέτιση με την υπέρταση, τα αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων και ινσουλίνης, τη χαμηλή HDL χοληστερόλη και αρνητική συσχέτιση με την ευαισθησία στην ινσουλίνη [88] . Ακόμη, ένα πλήθος δεικτών συστηματικής φλεγμονής της η ιντερλευκίνη-6, ο αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου και του παράγοντα νέκρωσης των όγκων Α και οι λιποκυτταροκίνες έχει θετική συσχέτιση με το ΜΣ [89] .

Μεταβολικό Σύνδρομο και προθρομβωτική κατάσταση

Βασιζόμενη στα δεδομένα της μείωσης του καρδιαγγειακού κινδύνου τόσο στην πρωτοπαθή όσο και στην δευτεροπαθή πρόληψη με την χορήγηση ασπιρίνης, η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία συνιστά την χορήγηση ασπιρίνης στα άτομα με μεταβολικό σύνδρομο, ιδίως όταν παρουσιάζουν κατά Framingham κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο >10% την επόμενη δεκαετία. Τα άτομα με μεταβολικό σύνδρομο και αυξημένα επίπεδα CRP (>3mg/dl) πρέπει να κατατάσσονται σε κατηγορία λίαν αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου και θα πρέπει να παράλληλα με την χορήγηση χαμηλής δόσης ασπιρίνης να γίνεται και επιθετική υπολιπιδαιμική αγωγή με στόχο επίπεδα LDL-χοληστερόλης <100mg/dl.

Μεταβολικό Σύνδρομο και οξειδωση

Τα άτομα με μεταβολικό σύνδρομο έχουν μικρότερες συγκεντρώσεις αντιοξειδωτικών ουσιών στο πλάσμα της της βιτ Ε και C, ρετινυλικούς εστέρες, καροτένιο και σεληνίου, γεγονός που πιθανώς να εξηγεί τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη και καρδιαγγειακής νόσου που διατρέχουν.

Το οξειδωτικό stress είναι αποτέλεσμα διαταραχής στην ισορροπία μεταξύ της παραγωγής και της απέκκρισης ενεργών παραγώγων οξυγόνου (reactive oxygen species , ROS). Τα ROS προκύπτουν στα μιτοχόνδρια λόγω οξειδωσης των λιπαρών οξέων για παραγωγή ATP ή παραγωγής θερμότητας. Τα ROS είναι απαραίτητα μόρια για τη φυσιολογική σηματοδότηση στα κύτταρα, εντούτοις η υπερβολική συσσώρευση της προάγει το οξειδωτικό stress. Στην παχυσαρκία, το οξειδωτικό stress συμβαίνει λόγω της πληθώρας λιπαρών οξέων και γλυκόζης στα μιτοχόνδρια καθώς η παχυσαρκία της πλείστες των περιπτώσεων σχετίζεται με υπερλιπιδαιμία και υπεργλυκαιμία. Ακόμη, η υποξία των ιστών αποτελεί παράγοντα συσσώρευσης ROS.

Τα ROS φαίνεται ότι συμμετέχουν στην αντίσταση στην ινσουλίνη καθώς μελέτες αναφέρουν πως αναστέλλουν το σηματοδοτικό μονοπάτι της ινσουλίνης μέσω ενεργοποίησης των PKC, JNK και NF-kB αλλά και αλληλεπίδρασης με τον TNF-α και τη σηματοδότηση των γλυκοκορτικοειδών. [90, 91]

Μεταβολικό Σύνδρομο και τιμές ουρικού οξέος

Μελέτη από την Πορτογαλία απέδειξε την αυξημένη επίπτωση Μεταβολικού Συνδρόμου σε ασθενείς με υπερουριχαιμία εν συγκρίσει με της ασθενείς με φυσιολογικές τιμές ουρικού οξέος [92]. Η συσχέτιση της υπερουριχαιμίας με την καρδιαγγειακή νόσο και το μεταβολικό σύνδρομο έχει ευρέως διερευνηθεί και τεκμηριωθεί χωρίς ωστόσο να προκύπτει ξεκάθαρη αιτιολογική συσχέτιση και σαφώς εξακριβωμένο παθοφυσιολογικό μονοπάτι καρδιαγγειακής νόσου μέσω του ουρικού οξέος [93] [94].

Αντιμετώπιση του Μεταβολικού Συνδρόμου

Η σύγχρονη πρακτική, η οποία κατά κύριο λόγο έχει καθοριστεί από το ATP III, της οδηγίες της Αμερικάνικης Καρδιολογικής Εταιρείας και της Αμερικανικής Ενδοκρινολογικής Εταιρείας περιλαμβάνει δύο βασικούς στόχους στη θεραπευτική του μεταβολικού συνδρόμου:

- Την επιθετική αντιμετώπιση των υποκείμενων αιτίων του μεταβολικού συνδρόμου που περιλαμβάνουν την παχυσαρκία, τον καθιστικό τρόπο ζωής και την έλλειψη φυσικής δραστηριότητας
- Την αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, ιδιαίτερα αν επιμένουν μετά την εφαρμογή του προαναφερθέντος πρώτου στόχου.

Αλλαγή τρόπου ζωής

Είναι καλά τεκμηριωμένο το ότι οι υγιεινοδιαιτητικές παρεμβάσεις μειώνουν την παχυσαρκία και την πρόοδο του ΜΣ. Η μελέτη CARDIA απέδειξε τον καθοριστικό ρόλο που παίζει η μείωση του σωματικού βάρους στην εξέλιξη του ΜΣ. Η απώλεια σωματικού βάρους μπορεί να επιτευχθεί με σωστή διατροφή, άσκηση και πιθανόν με φαρμακευτική θεραπεία [95].

Σημαντικό είναι να τονιστεί εδώ πως η επεμβατική αφαίρεση του κοιλιακού λιπώδους ιστού (τεχνικές λιποαναρρόφησης) δεν βελτιώνει την ευαισθησία των ιστών στην ινσουλίνη ή των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου.

Διατροφή

Επειδή οι περισσότεροι ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι ευνόητο αποτελεί το ότι η υγιεινοδιαιτητική της προσαρμογή θα βελτιώσει το σωματικό της βάρους. Αυτό αποτυπώθηκε και σε μελέτες που αποδεικνύουν, εκτός από την απώλεια βάρους, την επιπρόσθετη βελτίωση της ευαισθησίας των ιστών στην ινσουλίνη.

Πριν από τη σύσταση για μια συγκεκριμένη διαίτα, σημαντική είναι η κατανόηση πως χρειάζεται αρκετό χρόνο κάποιος να αποκτήσει έναν εκτεταμένο λιπώδη ιστό κι έτσι η διόρθωση δεν χρειάζεται να γίνει ταχέως.

Η βιβλιογραφία βρίθει από προτάσεις διατροφής. Ενδεικτικά οι πιο καλά μελετημένες είναι οι εξής:

- **Η Μεσογειακή διατροφή:** Έχει αποδειχθεί ωφέλιμη αφενός στην απώλεια βάρους αλλά και στη βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ των ασθενών με Μεταβολικό σύνδρομο. Αποτελείται από αυξημένη πρόσληψη φρούτων, λαχανικών, δημητριακών και ελαιόλαδου. Συγκρινόμενη με της «υγιεινές» δίαιτες φάνηκε πως πλεονεκτεί καθώς προσφέρει:
 - Μεγαλύτερη απώλεια σωματικού βάρους
 - Όφελος στην καλύτερη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης
 - Βελτιωμένο λιπιδαιμικό προφίλ
 - Βελτίωση στην αντίσταση στην ινσουλίνη
 - Ελάττωση των δεικτών φλεγμονής
 - Βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας
- **Η διατροφή DASH:** Διατροφή με ελαττωμένο προσφερόμενο νάτριο (<2,4 γραμμάρια ημερησίως) και σχετικά αυξημένο ποσοστό γαλακτοκομικών προϊόντων σε ημερήσια βάση. Η διατροφή DASH φαίνεται πως πλεονεκτεί στη μείωση της τιμής των τριγλυκεριδίων, της διαστολικής αρτηριακής πίεσης και της γλυκόζης νηστείας [96, 97].
- **Διατροφή με προϊόντα με χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη** φαίνεται πως μπορούν να βελτιώσουν τη γλυκαιμία και τη δυσλιπιδαιμία. Αυτή η διατροφή περιλαμβάνει άφθονες ποσότητες μη βιομηχανοποιημένων κόκκων δημητριακών, φρούτων και λαχανικών.

Συνοπτικά, μια ποιοτική δίαιτα-διατροφή εμπλουτισμένη με φρούτα, λαχανικά, ολόκληρους καρπούς, ελαιόλαδο, κοτόπουλο και ψάρι πρέπει να ενθαρρύνεται ώστε να προσφέρουμε το μέγιστο δυνατό όφελος της ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο.

Άσκηση

Η άσκηση ωφελεί ιδιαίτερα της ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο λόγω απώλειας σωματικού βάρους αλλά και απομάκρυνσης του κοιλιακού λίπους. Πριν τη σύσταση για έναρξη φυσικής δραστηριότητας της ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο είναι πού σημαντικό να εξασφαλίσουμε πως η εντατικοποιημένη άσκηση δεν θα εγκυμονήσει κινδύνους. Ασθενείς υψηλού κινδύνου πρέπει να υποβάλλονται σε πλήρη καρδιαγγειακή εκτίμηση πριν την έναρξη της προγράμματος άσκησης. Ασθενείς μη ενεργοί πρέπει να εισάγονται σε σταδιακά αυξανόμενη άσκηση για την αποφυγή τραυματισμών αλλά και αποθάρρυνσης του ασθενούς .

Αν και η αύξηση της σωματικής δραστηριότητας μπορεί να οδηγήσει σε μέτρια απώλεια σωματικού βάρους, απαιτούνται περίπου 60-90 λεπτά μέτριας έντασης άσκηση για την επίτευξη αυτού του στόχου. Οι σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες – κατανοώντας, πιθανώς, τη δυσκολία στην προσαρμογή σε ένα τέτοιο πρόγραμμα – προτείνουν τακτικά μέτριας έντασης σχήματα άσκησης διάρκειας περίπου μισής ώρας ημερησίως με ισοδύναμο άσκησης του ζωηρού περπατήματος.

Ποικιλία καθημερινών δραστηριοτήτων, της για παράδειγμα η ενασχόληση με τον κήπο, το περπάτημα, της δουλειές του σπιτιού μπορεί να επιφέρουν επαρκή θερμιδική απώλεια και να βελτιώσουν πολύ την προσαρμογή σε ένα πιο «χαλαρό» πρόγραμμα εκγύμνασης.

Πρόληψη του Σακχαρώδους Διαβήτη Τύπου 2

Η αλλαγή του τρόπου ζωής με πιο υγιεινή διατροφή και ένταξη της φυσικής δραστηριότητας σε καθημερινή βάση φαίνεται πως μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔ τύπου 2 και τα επίπεδα των παραγόντων κινδύνου για ΚΑΝ σε αυξημένου κινδύνου ασθενείς.

Μεταξύ των από του στόματος αντιδιαβητικών παραγόντων, η μετφορμίνη και οι θειαζολιδινεδιόνες (ροσιγλιταζόνη, πιογλιταζόνη) βελτιώνουν την ανοχή στη γλυκόζη εν μέρει μέσω αύξησης της ευαισθησίας των ιστών στην ινσουλίνη.

Η μετφορμίνη δύναται να προλάβει ή να καθυστερήσει την ανάπτυξη διαβήτη σε άτομα με μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη και σε συνδυασμό με την εντατική αλλαγή του τρόπου ζωής

πέτυχε μείωση της θνητότητας αλλά και των υπολοίπων πρωτογενών καταληκτικών σημείων σε μελέτη σύγκρισής της με της υγιεινοδιαιτητικές παρεμβάσεις. Σημαντικό εδώ είναι να αναφερθεί πως σε σύγκριση με την εντατική τροποποίηση των συνθηκών ζωής η μετορμίνη – μόνη της – πέτυχε χαμηλότερα ποσοστά επιτυχίας.

Η σύγχρονη θεραπευτική αντιμετώπιση περιλαμβάνει την αντιμετώπιση της διαταραχής στη γλυκόζη νηστείας και της διαταραχής ανοχής στη γλυκόζη με:

- *Απώλεια σωματικού βάρους περίπου 5-10% της τιμής αναφοράς του ασθενούς*
- *Περίπου μισή ώρα ημερησίως μέτριας έντασης φυσική δραστηριότητα*
- *Διατροφή με χαμηλά κορεσμένα λιπαρά, χοληστερόλη και απλά ζάχαρα , αλλά πλούσια σε φρούτα, λαχανικά και καρπούς δημητριακών.*

Η φαρμακευτική προφύλαξη για εκδήλωση διαβήτη δεν ενδείκνυται. Ωστόσο, η μετορμίνη θα μπορούσε να συνταγογραφηθεί σε άτομα με συνδυασμό διαταραγμένης ανοχής στη γλυκόζη και διαταραχής γλυκόζης νηστείας καθώς της πρέπει να χορηγείται άμεσα με τη διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη.

Αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας σε ασθενείς με Μεταβολικό Σύνδρομο

Αντιμετώπιση της LDL Υπερχοληστερολαιμίας σε ασθενείς με ΜΣ

Σύμφωνα με τις σύγχρονες συστάσεις, σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο και ΣΔ τύπου 2 η LDL χοληστερόλη πρέπει να μην ξεπερνά τα 100 mg/dl και τα 70 mg/dl επί ατομικού αναμνηστικού καρδιαγγειακού συμβάμματος.

Δίαιτες που περιορίζουν τα κορεσμένα λιπαρά οξέα σε ποσοστό <7% των προσλαμβανόμενων θερμίδων, τα τρανς-λιπαρά και την πρόσληψη χοληστερόλης (<200 mg/dl ημερησίως) πρέπει να τηρούνται αυστηρά. Αν μετά από τρεις έως έξι μήνες η LDL παραμένει εκτός των στόχων απαιτείται φαρμακολογική παρέμβαση.

Οι στατίνες, φάρμακα που αναστέλλουν το ένζυμο HMG-CoA αναγωγή, έχει φανεί πως προκαλούν μείωση της LDL χοληστερόλης κατά 20-60% και αποτελούν την αγωγή πρώτης επιλογής. Επιπρόσθετα, οι πλειοτροπικές δράσεις των στατινών που περιλαμβάνουν μείωση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, μείωση του οξειδωτικού στρες , αναστολή φλεγμονωδών αποκρίσεων, σταθεροποίηση αθηρωματικών πλακών , αναστολή θρομβωτικών αποκρίσεων και τροποποίηση της λειτουργίας των αιμοπεταλίων είναι ευεγερτικές σε ασθενείς με ΜΣ.

Η εξετιμίβη η οποία αναστέλλει την απορρόφηση της χοληστερόλης είναι καλά ανεκτή και αποτελεί το δεύτερο παράγοντα εκλογής. Οι ιοντοανταλλακτικές ρητίνες (χολεστυραμίνη) είναι πιο αποτελεσματικές από την εξετιμίμπη, ωστόσο η χρησιμοποίησή τους σε ασθενείς με ΜΣ περιορίζεται λόγω του κινδύνου αύξησης των τριγλυκεριδίων. Αποφεύγεται η χρησιμοποίησή τους επί τιμής τριγλυκεριδίων >200 mg/dl. Οι φιμπράτες είναι τα φάρμακα εκλογής αν συνυπάρχει υπερτριγλυκεριδαιμία.

Η αντιμετώπιση της Μειωμένης HDL χοληστερόλης σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο

Η μείωση του σωματικού βάρους αποτελεί τον αποδοτικότερο τρόπο αύξησης της HDL χοληστερόλης. Μελέτες με χρησιμοποίηση στατινών, φιβρατών, ιοντοανταλλακτικών ρητίνων έδειξαν ελάχιστο όφελος με αύξηση HDL έως 10% ενώ η εξετιμίβη και τα ω3 λιπαρά οξέα δεν επέφεραν κανένα όφελος.

Το νικοτινικό οξύ αποτελεί το μόνο φάρμακο με ιδιότητες αύξησης της HDL χοληστερόλης. Η απόκριση στο φάρμακο είναι δοσοεξαρτώμενη και η αγωγή με νικοτινικό οξύ μπορεί να αυξήσει την HDL χοληστερόλη έως και 30% πάνω από την τιμή αναφοράς.

Υπάρχει μικρή τεκμηρίωση πως η αύξηση της HDL έχει όφελος στην πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων ανεξαρτήτως της μείωσης της LDL χοληστερόλης και ιδιαίτερα μάλιστα σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο.

Αντιμετώπιση της Υπερτριγλυκεριδαιμίας σε ασθενείς με Μεταβολικό Σύνδρομο

Βάσει των οδηγιών, τα τριγλυκερίδια νηστείας πρέπει να μην ξεπερνούν τα 150 mg/dl. Η ανταπόκριση των τριγλυκεριδίων νηστείας φαίνεται πως σχετίζεται άμεσα με το ποσό της επίτευξης απώλειας βάρους. Οι φιμπράτες αποτελούν τα φάρμακα εκλογής σε αυτές τις περιπτώσεις καθώς προκαλούν μείωση των τριγλυκεριδίων σε ποσοστό έως και 50%. Παρά τα εντυπωσιακά ποσοστά μείωσης των τριγλυκεριδίων, η μελέτη VA-HIT κι άλλες δεν έδειξαν μείωση της καρδιαγγειακής θνητότητας με τη χορήγηση των φιβρατών.

Άλλα φάρμακα που περιορίζουν την υπερτριγλυκεριδαιμία, σε μικρότερο ποσοστό, είναι οι στατίνες, το νικοτινικό οξύ και οι αυξημένες δόσεις ω3 λιπαρών οξέων.

ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ: ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ – ΣΚΕΨΕΙΣ

Το ΜΣ είναι συνύπαρξη διαφόρων μεταβολικών διαταραχών. Έγινε προσπάθεια από την επιστημονική κοινότητα για τον εντοπισμό των διαγνωστικών κριτηρίων που θα οδηγούσε με μεγαλύτερη ακρίβεια στη διάγνωση του ΜΣ. Η παθοφυσιολογική ερμηνεία του ΜΣ είναι περίπλοκη και καθιστά την προσπάθεια για τη χρησιμοποίηση ενός κοινού ορισμού ακόμη πιο δύσκολη. Το ΜΣ συνδέεται με μεταβολικές διαταραχές (δυσλιπιδαιμία, διαταραχές παραγόντων πήξης – ινωδόλυσης, φλεγμονής) και νοσολογικές οντότητες όπως ΣΔ, ΑΥ, παχυσαρκία που οδηγούν ή μεμονωμένα αυξάνουν την αθηροσκληρυνση με τελική εμφάνιση καρδιαγγειακών επιπλοκών.

Εάν εισαχθούν στα διαγνωστικά κριτήρια μετρήσεις αντίστασης της ινσουλίνης και αντιφλεγμονωδών δεικτών, ο επιπολασμός του συνδρόμου αυξάνεται δραματικά. Ενδεικτικά στην Olivetti heart study, σε μεγάλο πληθυσμιακό δείγμα, προσπάθησαν να διαπιστώσουν τις διαφορές που δημιουργούνται στην εκτίμηση του επιπολασμού του ΜΣ σύμφωνα με τις προτάσεις προσδιορισμού του ανάλογα με την προτείνουσα εταιρεία. Έτσι, εκτίμηση του επιπολασμού του ΜΣ ανάλογα με τα κριτήρια EGIR και AACE (ΜΣ χωρίς διαβήτη) έδωσαν μεγέθη επιπολασμού 16% και 8,6%. Εκτίμηση ανάλογα με τα κριτήρια WHO, ΑΤΡΙΠ, NCEP-R, IDF (ΜΣ χωρίς διαβήτη) έδωσαν μεγέθη επιπολασμού 23%, 29%, 35%, 44%.

Η έννοια του μεταβολικού συνδρόμου έχει γίνει αποδεκτή από πολλούς νοσοκομειακούς ιατρούς ως χρήσιμος και ισχυρός δείκτης αυξημένου κινδύνου για την ανάπτυξη διαβήτη και καρδιαγγειακών νοσημάτων (ΚΑΝ), όπως και στη μελέτη KUOPIO όπου το ΜΣ συνδεόταν με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής θνησιμότητας. Η παρουσία του ΣΔ και της παχυσαρκίας αυξάνει σημαντικά αυτό τον κίνδυνο.

Υπάρχουν πολλοί νοσοκομειακοί ιατροί που υποστηρίζουν ότι η διάγνωση του ΜΣ είναι περιττή, δεδομένου ότι υπάρχουν καλύτεροι, πιο ισχυροί και αξιόπιστοι προβλεπτικοί παράγοντες των ΚΑΝ, όπως το αποτέλεσμα αξιολόγησης του κινδύνου Framingham ή το HEART SCORE, οπότε η διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου δεν θα έχει καμία αξιολογη επίδραση είτε στην πρόγνωση είτε στη θεραπεία. Μερικοί βασικοί παράγοντες κινδύνου, όπως η ηλικία, το κάπνισμα και LDL-C δεν περιλαμβάνονται καν στον ορισμό του συνδρόμου. Η Αμερικανική Ένωση Διαβήτη και η Ευρωπαϊκή Ένωση για τη Μελέτη του Διαβήτη δημοσίευσαν μια κοινή δήλωση, που εγείρει ερωτήματα για το εάν τα συστατικά του μεταβολικού συνδρόμου δικαιολογούν την ταξινόμησή του ως αληθινό «σύνδρομο» [102,104].

Τα επιχειρήματα που προβάλλονται περιλαμβάνουν [110, 115, 125]:

- Έλλειψη ξεκάθαρα ορισμού (ATP, WHO, AACE, NCEP, IDF). Πολλές μελέτες χρησιμοποιούν περαιτέρω τροποποιήσεις για την κατάταξη των ατόμων.
- Περιλαμβάνονται πολλαπλοί διαφορετικοί φαινότυποι, με ενδείξεις για διαφορετικές θεραπευτικές στρατηγικές.
- Έλλειψη evidence-based ενδείξεων για καθορισμό των διαχωριστικών ορίων. Χρήση διχοτόμησης των κριτηρίων για τον ορισμό του συνδρόμου (έλλειψη στρωματοποίησης του κινδύνου).
- Συμπεριλαμβάνονται ασθενείς με κλινική διάγνωση ΚΑΝ ή ΣΔ, ενώ ο ορισμός του συνδρόμου χρησιμοποιείται για να ανιχνεύσει τα άτομα που κινδυνεύουν να αναπτύξουν ΚΑΝ ή ΣΔ.
- Δεν υπάρχει ξεκάθαρη παθογένεση του συνδρόμου που να συνδέει τα συστατικά του. Η αντίσταση στην ινσουλίνη μπορεί να μην υπάρχει σε όλους τους υποκείμενους παράγοντες κινδύνου και εξάλλου δεν συμπεριλαμβάνεται σε όλους τους διαφορετικούς ορισμούς.
- Άλλοι παράγοντες κινδύνου για ΚΑΝ που δεν είναι συστατικά του ΜΣ, όπως πχ φλεγμονώδεις παράγοντες, ηλικία κάπνισμα και LDL-C, μπορεί να έχουν ίση ή μεγαλύτερη σημασία για την ανάπτυξη ΚΑΝ.
- Ο ΚΑΝ κίνδυνος που σχετίζεται με το ΜΣ δεν έχειδειχθεί ότι είναι σημαντικότερος από τα επιμέρους συστατικά του συνδρόμου.

Η κρίσιμη αδυναμία του τρέχοντος ορισμού του ΜΣ είναι ότι η θεραπεία του συνδρόμου δεν είναι διαφορετική από τη θεραπεία κάθε ενός από τα επιμέρους συστατικά του. Ουσιαστικά όλοι συμφωνούν ότι η συνάθροιση των παραγόντων κινδύνου για το διαβήτη και τα ΚΑΝ είναι ένα πραγματικό φαινόμενο. Όλοι συμφωνούν ότι η παρουσία ενός συστατικού του ΜΣ πρέπει να οδηγήσει στην έρευνα για άλλους παράγοντες κινδύνου. Το εάν αποκομίζεται όφελος για τους ασθενείς από τη διάγνωση ενός συνδρόμου με τέτοια αβέβαια χαρακτηριστικά ή προβλεπτική αξία, παραμένει ακόμα ένα ανοικτό ερώτημα. Η συμβουλή παραμένει να αντιμετωπίζονται οι μεμονωμένοι παράγοντες κινδύνου, όταν υπάρχουν, και να συνιστάται αλλαγή του τρόπου ζωής και αντιμετώπιση της παχυσαρκίας για τους παχύσαρκους ασθενείς με πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου.

Δεδομένου ότι η παχυσαρκία και η έλλειψη σωματικής δραστηριότητας φαίνεται να συμβάλλουν στον αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης του μεταβολικού συνδρόμου, είναι λογικό να συναχθεί το συμπέρασμα ότι η ενσωμάτωση μιας συνετής διατροφής που στοχεύει στο φυσιολογικό βάρος και τη διατήρηση τακτικής σωματικής δραστηριότητας στην καθημερινή ζωή θα αποτρέψει την ανάπτυξη του συνδρόμου και θα μειώσει τον αντίκτυπό του στα άτομα που έχουν ήδη επηρεασθεί από αυτό. Η μεσογειακή Διατροφή (με έμφαση στην κατανάλωση φρούτων, λαχανικών και οσπρίων καθώς και ελαιολάδου ως βασικό λίπος) αποτελεί μια ιδανική προσέγγιση προς την πλευρά αυτή, με μείωση των δεικτών φλεγμονής και της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας [74, 95].

Το ερευνητικό ενδιαφέρον υπάρχει στη μεταγευματική λιπιδαιμική, γλυκαιμική απάντηση και το ρόλο της αδιπονεκτίνης στην αναγνώριση γενετικής προδιάθεσης και γενετικής-περιβαλλοντικής αλληλεπίδρασης.

Η καλύτερη τακτική αντιμετώπισης του μεταβολικού συνδρόμου, η πρόληψη του, σχετίζεται με την πρόληψη της παχυσαρκίας και της καθιστικής ζωής. Η φαρμακευτική αντιμετώπιση του συνδρόμου έχει να κάνει με τη φαρμακευτική αντιμετώπιση των επιμέρους συστατικών του. Δεν υπάρχει κάποιο συγκεκριμένο φάρμακο που να έχει εγκριθεί για αντιμετώπιση του συνδρόμου συνολικά [114-115].

ΤΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΚΑΙ Η ΑΞΙΑ ΤΟΥ ΣΗΜΕΡΑ

Με τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου δεν προσφέρεται ένα καλύτερο μέσον υπολογισμού του καρδιαγγειακού κινδύνου σε σύγκριση με το παλαιότερο Framingham score και άλλα συστήματα όπως το νεότερο Heart score που προέκυψε από τη μελέτη UKPDS. Επιπλέον μειονέκτημα για τον υπολογισμό του καρδιαγγειακού κινδύνου μέσω της διάγνωσης ΜΣ είναι ότι σε αυτό δεν περιλαμβάνεται ο παράγοντας της LDL-C ούτε το κάπνισμα [125].

Το 2005 δημοσιεύθηκε ένα άρθρο ταυτοχρόνως σε δύο περιοδικά, στο Diabetes Care της ADA και στο Diabetologia της EASD, από δυο Ευρωπαίους και δυο Αμερικανούς συγγραφείς με θέμα μια πολυεστιακή κριτική του μεταβολικού συνδρόμου. Στο άρθρο αυτό οι συγγραφείς επισήμαναν ότι το μεταβολικό σύνδρομο έχει αόριστη έννοια, υπάρχει μια έλλειψη βεβαιότητας όσον αφορά την παθογένεια του, και υπάρχουν σημαντικές αμφιβολίες όσον αφορά την αξία του ως δείκτη καρδιαγγειακού κινδύνου. Επίσης τόνισαν ότι πρέπει να αποφεύγεται η διάγνωση «μεταβολικό σύνδρομο», καθώς κάτι τέτοιο θα μπορούσε να δημιουργήσει την εντύπωση ότι το μεταβολικό σύνδρομο εμπεριέχει μεγαλύτερο κίνδυνο από ότι οι συνιστώσες του ή ότι είναι κατάσταση πιο σοβαρή από ότι άλλοι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου ή ότι η υποκείμενη παθοφυσιολογία του είναι γνωστή και σαφής. Ενδιαφέρον είναι ότι ο Reaven, αν και πατέρας του όρου σύνδρομο X, το 2005 έγραψε ότι “there is no reason to believe that the metabolic syndrome exists as a distinct clinical entity”. [131]

Μερικές από τις διαφορές στα κριτήρια των ορισμών προέρχονταν αναμφίβολα από την ειδικότητα των επιστημόνων που τα παρήγαγαν. Η ομάδα του WHO ήταν διαβητολόγοι, οι ομάδες EGIR και ACE επικεντρωνόταν πρωτίστως στην αντίσταση στην ινσουλίνη, ενώ αυτή του NCEP-ATP III προέρχονταν κυρίως από λιπιδιολόγους και καρδιολόγους. Έτσι, η Διεθνής Ομοσπονδία Διαβήτη (IDF, International Diabetes Federation - Task Force on epidemiology), κάλεσε σε συνεδρίαση μια ομάδα επιστημόνων που αντιπροσώπευε τις τρεις αυτές βασικές ειδικότητες, με σκοπό να υπάρξει συναίνεση σε κάποια ομάδα κριτηρίων. Σε γενικές γραμμές υπήρξε συμφωνία ότι η κοιλιακή παχυσαρκία, η αντίσταση στην ινσουλίνη, η αυξημένη πίεση, η αυξημένη γλυκόζη πλάσματος, προφλεγμονώδεις και προθρομβωτικές καταστάσεις αποτελούν μέρη του συνδρόμου, σε αντιστοιχία με τις προτάσεις του NCEP ATP III. Για πρακτικούς όμως λόγους δεν μπορούσαν όλα αυτά να συμπεριληφθούν στη διαγνωστική ομάδα κριτηρίων. Συμφωνήθηκε λοιπόν, ότι τα τελικά κριτήρια θα ήταν η

παχυσαρκία, η αυξημένη γλυκόζη αίματος, η αυξημένη αρτηριακή πίεση, η υπερτριγλυκεριδαιμία και η ύπαρξη χαμηλής συγκέντρωσης HDL χοληστερόλης. Αναζητήθηκαν νέα όρια περιμέτρου μέσης για πληθυσμούς διαφορετικής εθνικής προέλευσης. Η πιο σημαντική όμως αλλαγή ήταν ότι η αυξημένη περίμετρος μέσης αποτελούσε απαραίτητη προϋπόθεση για την ύπαρξη του συνδρόμου. Η συνύπαρξη επιπλέον δύο άλλων παραγόντων ισοδυναμούσε με σημαντικό κίνδυνο εμφάνισης του συνδρόμου. Συμπερασματικά, τα κριτήρια αυτά του IDF περιλαμβάνουν μεγαλύτερο ποσοστό του γενικού πληθυσμού σε σχέση με τα προηγούμενα. [113]

Οι διαφορές όμως αυτές δεν είναι τόσο μεγάλες όσο θα περίμενε κανείς, δεδομένου ότι χρησιμοποιείται μεν η περίμετρος της μέσης ως απαραίτητη προϋπόθεση στη διάγνωση, τα όριά της όμως είναι πιο χαμηλά. Στις ΗΠΑ η συχνότητα εμφάνισης του μεταβολικού συνδρόμου ήταν, σύμφωνα με το ATP III, 33,7% στους άνδρες και 35,4% στις γυναίκες, ενώ με το τον ορισμό του IDF, 39,7% και 38,1%, αντίστοιχα.

Το 2009 πραγματοποιήθηκε μια συνάντηση μεταξύ μερικών πολύ μεγάλων οργανισμών που ασχολούνται με το μεταβολικό σύνδρομο, σε μια προσπάθεια να ενοποιήσουν τα κριτήρια για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου. Οι οργανισμοί που συμμετείχαν ήταν οι: 1) International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention, 2) National Heart, Lung, and Blood Institute, 3) American Heart Association, 4) World Heart Federation, 5) International Atherosclerosis Society, και ο 6) International Association for the Study of Obesity. Οι επιστήμονες που έλαβαν μέρος κατέληξαν σε μια κοινή δήλωση / συμφωνία (Προσωρινή Ενωτική Δήλωση, Joint Interim Statement - JIS) για τον ορισμό του συνδρόμου. Ο τελικός ορισμός, σε αντίθεση με αυτόν του IDF του 2005, δεν ελάμβανε την κεντρική παχυσαρκία ως απαραίτητη προϋπόθεση για να έχει κάποιος το σύνδρομο, ενώ από την άλλη υιοθετούσε τα πιο αυστηρά κριτήρια για την περίμετρο μέσης του IDF. Συγκρίνοντας τους διάφορους ορισμούς του μεταβολικού συνδρόμου, αυτός του WHO επικεντρώνεται στην αντίσταση στην ινσουλίνη και τα κριτήριά του είναι πιο κατάλληλα για ερευνητικούς σκοπούς. Αντίθετα ο ορισμός του NCEP ATP III μπορεί να αποτυγχάνει να καταδείξει την ινσουλινοαντίσταση, αλλά αυτό δεν είναι κατ' ανάγκη μειονέκτημα, και φαίνεται πιο χρήσιμος στην κλινική πράξη. Σχετικά με τους υπόλοιπους ορισμούς, τα κριτήρια της EGIR ήταν κάτι μεταξύ αυτών του WHO και του NCEP ATP III, λιγότερο εύχρηστα από τα τελευταία, ενώ αυτά του AACE ήταν μάλλον τα περισσότερα ασαφή. Τα κριτήρια του NHLBI/AHA αύξησαν το ποσοστό των διαγνωσθέντων με μεταβολικό σύνδρομο, αλλά ήταν αρκετά ελαστικά όσον αφορά την παχυσαρκία. Η συμβολή του ορισμού του IDF ήταν ότι για

πρώτη φορά, έγινε προσπάθεια να συγκεραστούν τα διαφορετικά κριτήρια που ήδη χρησιμοποιούνταν, θέτοντας όμως την παχυσαρκία ως προϋπόθεση για την ύπαρξη του [113].

Λίγα χρόνια πριν, σε ένα τεύχος του Diabetologia σε άρθρο της σύνταξης με τίτλο “The rise and fall of the metabolic syndrome” γίνεται μια ανακεφαλαίωση των αδυναμιών του συνδρόμου και με την τελευταία φράση – όπως συνηθίζεται σε επικήδειους λόγους ή επιτύμβιες πλάκες – δίδεται η χαριστική βολή: “Our best wishes for the metabolic syndrome therefore should be: rest in peace”! [98]

Συμπερασματικά, η χρήση του όρου «μεταβολικό σύνδρομο» αμφισβητείται τελευταία ως προς την κλινική της σημασία και τη χρησιμότητα της στην καθημέρα ιατρική πράξη, δεδομένου ότι αμφισβητείται η υπεροχή της έννοιας του συνδρόμου απέναντι στα επιμέρους συστατικά του όσον αφορά την πρόβλεψη του καρδιαγγειακού κινδύνου και του κινδύνου ανάπτυξης ΣΔ.

Σαν συμπέρασμα στο ερώτημα της κλινικής αξίας του ΜΣ είναι η σύνθεση των απόψεων δύο εξαιρετικά γνωστών τέως προέδρων της ADA και AHA, των S.Grundy (metabolic syndrome connecting and reconciling cardiovascular) και R. Kahn (metabolic syndrome what is the clinical usefulness) όπως αυτές διατυπώνονται σε δύο αντίστοιχα editorials τους για το μεταβολικό σύνδρομο:

- Το μεταβολικό σύνδρομο σαν όρος περιγράφει άθροισμα παραγόντων κινδύνου μεταβολικής αιτιολογίας. Οριοθετεί την ανάγκη κλινικής αντιμετώπισης παχύσαρκων, οι οποίοι παρουσιάζουν πλέον και πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου.
- Το μεταβολικό σύνδρομο δεν είναι πηγή εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου σε βραχύ χρονικό διάστημα (πχ 10ετής κίνδυνος).
- Η παρουσία του μεταβολικό σύνδρομο κάθε στιγμή συνδέεται με μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔ και καρδιαγγειακής νόσου. Η παρουσία του επίσης συνδέεται επιτακτικότερα με την ανάγκη εκτίμησης του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου ή με την ανάγκη παρακλινικής απεικόνισης της υποκλινικής αθηρωμάτωσης.
- Το μεταβολικό σύνδρομο μπορεί να φέρει μαζί τα πεδία της καρδιαγγειακής νόσου και του διαβήτη, σε μια προσπάθεια περιορισμού των κινδύνων αμφοτέρων των καταστάσεων. [102,114,127,128]

Τα τελευταία χρόνια γίνεται προσπάθεια μετεξέλιξης του ΜΣ. Οι καρδιολόγοι προωθούν την πρόταση του κυκλοφορικού (circulatory) συνδρόμου που εκτός από τα κλασσικά κριτήρια του μεταβολικού συνδρόμου προστίθενται και άλλα , όπως η μικρολευκωματινουρία, η νεφρική δυσλειτουργία, η δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας, η αναιμία, η αορτική ακαμψία. [133] Χειρουργοί ερευνητές προτείνουν την μετονομασία του συνδρόμου σε υπερινσουλιναιμικό σύνδρομο, γιατί στο 95% του πληθυσμού των μελετών τους που ανασκοπήθηκε το μεταβολικό σύνδρομο διαπιστώνεται υπερινσουλιναιμία. [114, 134, 135]

Τέλος, το 2015 εμφανίσθηκε και νέα προσπάθεια μετεξέλιξης του συνδρόμου σε νόσο του συμπαθητικού συστήματος, γιατί φαίνεται ότι η συμπαθητική δραστηριότητα ευοδώνει την λιπόλυση, τη νεογλυκογένεση από το ήπαρ, την έκκριση ινσουλίνης από το πάγκρεας, την αγγειοσύσπαση και την ινσουλινοαντίσταση. [114, 133]

Συμπερασματικά, η χρήση του όρου Μεταβολικό Σύνδρομο αμφισβητείται ως προς την κλινική της σημασία και τη χρησιμότητά της στην καθημέρα ιατρική πράξη. Η καλύτερη αντιμετώπισή του είναι η πρόληψη της παχυσαρκίας και της καθιστικής ζωής. Η φαρμακευτική αντιμετώπιση του συνδρόμου έχει να κάνει με τη φαρμακευτική αντιμετώπιση των επιμέρους συστατικών του.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΚΟΠΟΣ

Το μεταβολικό σύνδρομο αποτελεί μια ομάδα παραγόντων κινδύνου που προδιαθέτουν σε αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Ο Reaven ήταν ο πρώτος που το περιέγραψε το 1988 σαν σύνδρομο X που περιλάμβανε τον διαβήτη, την υπέρταση μαζί με την δυσλιπιδαιμία [99]. Το κύριο χαρακτηριστικό του είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη που σχετίζεται στενά με την παχυσαρκία και κυρίως την κοιλιακή παχυσαρκία. Επειδή η παχυσαρκία παρουσιάζει μια συνεχή αύξηση στις ΗΠΑ και σε άλλες ανεπτυγμένες χώρες παρατηρείται μια παράλληλη αύξηση και στην επίπτωση του μεταβολικού συνδρόμου. Ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου στις διάφορες μελέτες διαφέρει ανάλογα με τον ορισμό που χρησιμοποιείται κάθε φορά. Σε καθένα από τον ορισμό του μεταβολικού συνδρόμου ο επιπολασμός του αυξάνεται με την ηλικία και ποικίλει ανάλογα με το φύλο και την εθνικότητα [99].

Στα διαγνωστικά κριτήρια του μεταβολικού συνδρόμου όπως αυτό ορίζεται από τις διάφορες ιατρικές επιτροπές και ενώσεις, υπάρχει ομοφωνία όσον αφορά τα βασικά χαρακτηριστικά του, όπως είναι η αυξημένη γλυκόζη πλάσματος νηστείας, η αρτηριακή υπέρταση και η δυσλιπιδαιμία, αλλά οι ορισμοί διαφέρουν όσον αφορά τα όρια και τα απαραίτητα κριτήρια (βλέπε πίνακα 5 σελίδα 42). Παρόλο που η αντίσταση στην ινσουλίνη θεωρείται ως το κύριο χαρακτηριστικό, μόνο οι ορισμοί του Παγκοσμίου Οργανισμού Υγείας (WHO) και της Ευρωπαϊκής Επιτροπής για την Μελέτη της Αντίστασης στην Ινσουλίνη (EGIR) την περιέχουν στα διαγνωστικά τους κριτήρια και μόνο ο ορισμός της Διεθνούς Ομοσπονδίας Διαβήτη (IDF) περιλαμβάνει την περίμετρο μέσης ως υποχρεωτικό κριτήριο. Συνεπώς, παρατηρείται μια έλλειψη διαγνωστικής συνέπειας μεταξύ των διαφόρων ορισμών του συνδρόμου. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα ο επιπολασμός του σε ένα πληθυσμό να διαφοροποιείται ανάλογα με το ποιος ή ποιοι ορισμοί χρησιμοποιούνται για την διάγνωσή του.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να ερευνηθεί σε μια συγκεκριμένη περιοχή που διέπεται από ορισμένες διαιτητικές και κλιματολογικές συνθήκες ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου σε παχύσαρκο πληθυσμό που δεν εκδηλώνει κλινική νόσο και πως αυτή διαφοροποιείται ανάλογα με τους διαφορετικούς ορισμούς που έχουν προταθεί για τη διάγνωσή του.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Δείγμα

Το δείγμα της παρούσας μελέτης αποτέλεσαν 161 ασθενείς που προσέρχονται για μη καρδιολογικά νοσήματα στα ιατρεία του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας και επιλέχθηκαν τυχαία εφόσον διαπιστώθηκε ότι πληρούν ορισμένα από τα διαγνωστικά κλινικά κριτήρια του μεταβολικού συνδρόμου.

Κριτήρια επιλογής και αποκλεισμού

Στα κριτήρια επιλογής συμπεριλαμβάνονται εκτός της παχυσαρκίας, που ορίζεται ως ΔΜΣ $>30 \text{ Kg/m}^2$, οι συμμετέχοντες να είναι ηλικίας 30 ως 60 ετών και κάτοικοι της περιοχής κάλυψης του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας, χωρίς να εκδηλώνουν κλινική νόσο. Η εκδήλωση κλινικής νόσου όπως ΣΔ, στεφανιαία νόσο, βαλβιδοπάθεια, ΑΥ, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια αποτελεί κριτήριο αποκλεισμού από τη μελέτη.

Παράμετροι μέτρησης και διαδικασία λήψης των μετρήσεων

Οι εθελοντές εφόσον πληρούσαν τα κριτήρια επιλογής για τη μελέτη υποβλήθηκαν σε πλήρη κλινικοεργαστηριακό έλεγχο που περιλάμβανε τα ακόλουθα:

- *Λήψη ιατρικού ιστορικού και παραγόντων κινδύνου*
- *Κλινική εξέταση, μέτρηση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) και της καρδιακής συχνότητας ηρεμίας.* Για την μέτρηση της ΑΠ χρησιμοποιήθηκε πιστοποιημένο υδραργυρικό πιεσόμετρο βραχίονα GIMA CE Mercurial. Η μέτρηση της ΑΠ πραγματοποιήθηκε και στα δύο άνω άκρα, σε καθιστή θέση με τη χρήση αεροθαλάμου ανάλογο της διαμέτρου του βραχίονα. Σε κάθε άκρο έγιναν δύο μετρήσεις η μία 1-2 λεπτά μετά την άλλη και επιπλέον μετρήσεις αν υπήρχε μεγάλη διαφοροποίηση μεταξύ των δύο. Από τις τιμές σε κάθε άκρο στους ορισμούς του μεταβολικού συνδρόμου χρησιμοποιήθηκε η μεγαλύτερη.
- *Ηλεκτροκαρδιογράφημα.* Λαμβάνεται με ηλεκτροκαρδιογράφο 12 απαγωγών της εταιρείας Nihon Kohden Cardiofax GEM – 9020K. Καταγράφονταν ο καρδιακός ρυθμός και ευρήματα που συνηγορούσαν για υπερτροφία της αριστερής κοιλίας όπως οι δείκτες Sokolow – Lyon και Cornell, που υπολογίζονται ως εξής: Sokolow – Lyon

= $SV_1 + (RV_s \text{ ή } RV_o) > 35 \text{ mm}$ και Cornell = $SV_3 + SaV_L \geq 28 \text{ mm}$ (20 mm για γυναίκες)

- **Υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη.** Πραγματοποιήθηκε με τη συσκευή VIVID S6 General Electric, και περιελάμβανε μελέτη δύο διαστάσεων και μελέτη με Doppler (έγχρωμο, παλμικό, συνεχές και ιστικό). Κατεγράφησαν, οι διαστάσεις και οι όγκοι και η μάζα της αριστερής κοιλίας καθώς και οι διαστάσεις του αριστερού κόλπου. Προσδιορίστηκαν το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (μέθοδο Simpson's) και εκτιμήθηκε η διαστολική λειτουργία σύμφωνα με την ταξινόμηση που προτείνει η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπερηχοκαρδιογραφίας, σε 4 βαθμούς (φυσιολογική, τύπου I, II και III).
- **Μέτρηση σωματομετρικών παραμέτρων** (ύψος, βάρος, περίμετρος μέσης, περίμετρος ισχύων). Για τον προσδιορισμό του βάρους σώματος και του ύψους χρησιμοποιήθηκε ο ηλεκτρονικός ζυγός και αναστημόμετρο GIMA Pegaso Electronic Body Scale, ενώ για τον προσδιορισμό της περιμέτρου μέσης και ισχύων μια μεζούρα. Ο ΔΜΣ υπολογίζεται με βάση τον τύπο: $\Delta\text{ΜΣ} = \text{Βάρος Σώματος} / \text{Υψος}^2$ και ο λόγος περιμέτρου μέσης προς περίμετρος ισχύων (WHR: waist to hip ratio) με βάση τον τύπο: $\text{WHR} = \text{Περίμετρος Μέσης} / \text{Περίμετρος Ισχύων}$. Η περίμετρος μέσης καταγράφεται μεταξύ των λαγόνιων ακανθών και του ομφαλού και η περίμετρος ισχύων στο ύψος του μείζων τροχαντήρα.
- **Λήψη δείγματος αίματος και ούρων.** Η αιμοληψία έγινε από τη βραχιόνιο φλέβα των ασθενών, σε ύπτια θέση, τις πρωινές ώρες (8-10 π.μ.) και μετά από 12ωρη νηστεία, για τον προσδιορισμό αιματολογικών και βιοχημικών παραμέτρων. Η ανάλυση των αιματολογικών παραμέτρων (Ht, Hb, RBC, WBC, PLT) έγινε σε αναλυτή SASMEX 2100, ενώ το ινωδογόνο και ο έλεγχος πήκτικότητας (PT, aPTT, INR) με τον αναλυτή STA-R Evolution. Οι βιοχημικές παράμετροι (Σάκχαρο, Ουρία, Κρεατινίνη, Ουρικό οξύ, K, Na, Ca, SGOT, SGPT, LDH, γGT, CPK, CRP, Cholesterol, TGL, HDL, LDL) με αναλυτή Siemens ADVIA 1800, ενώ η ινσουλίνη, η ApoA, η ApoB, η Lp(a) και η μικροαλβουμίνη ούρων προσδιορίστηκαν σε ανοσολογικό αναλυτή Siemens ADVIA CENTAUR XP. Τέλος, η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c) προσδιορίστηκε σε αναλυτή ADAMS A1C HA-8160. Για τον προσδιορισμό της ευαισθησίας στην ινσουλίνη χρησιμοποιήθηκε η μέθοδο Homeostasis Model Assessments σύμφωνα με τον τύπο: $\text{IR-HOMA} = \text{insulin (mU/m)} \times [\text{glucose (mmol/L)}] / 22,5$ και αντίσταση στην

ινσουλίνη θεωρείται όταν η τιμή της HOMA $\geq 2,6$. Για την εκτίμηση κάθαρσης κρεατινίνης με τον τύπο του Cockcroft – Gault: $(CrCl = (140 - \text{ηλικία}) \times (\text{ΒΣ σε Kg}) \times (0,85 \text{ αν πρόκειται για γυναίκα}) / (72 \times Cr \text{ σε mg/dl}))$. Με βάση την εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης η νεφρική λειτουργία διακρίνεται σε 5 επίπεδα: Φυσιολογική ($eCrCl > 90 \text{ ml/min}$), ήπια ($60 < eCrCl < 90 \text{ ml/min}$), μέτρια ($30 < eCrCl < 60 \text{ ml/min}$), σοβαρή ($15 < eCrCl < 30 \text{ ml/min}$) νεφρική δυσλειτουργία και τελικού σταδίου ($eCrCl < 15 \text{ ml/min}$) νεφρική ανεπάρκεια.

- **Δοκιμασία κόπωσης.** Πραγματοποιήθηκε με τη χρήση της συσκευής General Electric MAC5000 σύμφωνα με το πρωτόκολλο του Bruce.

Τα παραπάνω δεδομένα για κάθε ασθενή κατεγράφησαν σε ειδικό έντυπο (CRF) για περαιτέρω επεξεργασία και στατιστική ανάλυση.

Κλινική και εργαστήρια

Η λήψη του ιστορικού και η κλινική εξέταση θα πραγματοποιείται στους χώρους του τακτικού καρδιολογικού ιατρείου και η ανάλυση των δειγμάτων αίματος στο μικροβιολογικό εργαστήριο του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας.

Εγκρίσεις – άδειες.

Έγγραφο συγκατάθεση συμμετεχόντων στην έρευνα.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το πακέτο SPSS 20 (IBM corporation). Για τις συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται οι μέσες τιμές (mean) και οι τυπικές αποκλίσεις (SD), ενώ για τις ποιοτικές μεταβλητές παρουσιάζονται ο απόλυτος αριθμός (n) και τα αντίστοιχα ποσοστά (%). Πραγματοποιήθηκε έλεγχος κανονικότητας των ποσοτικών μεταβλητών με το τεστ του Kolmogorov-Smirnov. Στις μεταβλητές που ακολουθούσαν κανονική κατανομή ελέγχθηκαν οι διαφορές μεταξύ των ομάδων με παραμετρικούς ελέγχους (independent sample t-test) ενώ σε εκείνες που δεν την ακολουθούσαν με αντίστοιχους μη παραμετρικούς ελέγχους (Mann-Whitney). Οι διαφορές μεταξύ των ομάδων στις ποιοτικές μεταβλητές ελέγχθηκαν με τεστ χ^2 . Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε ως $p=0,05$.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Χαρακτηριστικά πληθυσμού μελέτης

Πίνακας 7 Βασικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού μελέτης

	N	Mean/n	Std. Deviation/%
<i>Ηλικία (έτη)</i>	161	45,78	7,48
<i>Άνδρες/Γυναίκες</i>	161	96/65	59,6%/40,4%
Σωματομετρικά Χαρακτηριστικά			
<i>Ύψος (cm)</i>	161	171,76	7,80
<i>Βάρος (cm)</i>	161	108,43	12,91
<i>Περίμετρος μέσης (cm)</i>	161	114,09	11,20
<i>Περίμετρος ισχίων (cm)</i>	161	112,11	13,13
<i>BMI (Kg/m²)</i>	161	36,78	4,04
<i>WHR</i>	161	1,06	0,67
Ιατρικό Ιστορικό			
<i>Καπνιστές</i>	161	31	19,3%
<i>Αλκοόλ</i>	161	37	23%
Κλινικά Χαρακτηριστικά			
<i>ΣΑΠ (ΔΑ) mmHg</i>	161	123,14	11,97
<i>ΔΑΠ (ΑΑ) mmHg</i>	161	74,44	5,67
<i>ΣΑΠ (ΔΑ) mmHg</i>	161	123,20	11,94
<i>ΔΑΠ (ΑΑ) mmHg</i>	161	74,41	5,79
<i>ΚΣ bpm</i>	161	73,48	8,60
ΗΚΓ			
<i>Φλεβοκομβικό ρυθμό</i>	161	141	87,6%
<i>Υπερτροφία ΑΚ</i>	161	7	4,3%
Υπερηχοκαρδιογράφημα			
<i>Φυσιολογική μελέτη</i>	161	97	60,2%
<i>Διαστολική δυσλειτουργία</i>	161	56	34,7%
<i>Υπερτροφία ΑΚ</i>	161	27	16,7%
Δοκιμασία Κόπωσης			
<i>Αρνητική για ισχαιμία</i>	161	161	100%

Η μέση ηλικία του πληθυσμού της μελέτης ήταν $45,78 \pm 7,48$ έτη, με 96 (59,6%) άνδρες και 65 γυναίκες (40,4%), με μέσο βάρος σώματος $108,43 \pm 12,91$ kg. ενώ η μέση τιμή του δείκτη μάζας σώματος ήταν $36,78 \pm 4,04$ Kg/m². Η περίμετρος μέσης και ισχίων ήταν $114,09 \pm$

11,20 και $112,11 \pm 13,13$ cm, αντίστοιχα, ενώ ο δείκτης περιμέτρου ισχίων προς περίμετρο μέσης ήταν $1,06 \pm 0,67$. Από τους παράγοντες κινδύνου οι καπνιστές προσέγγιζαν το 19,3%, ενώ 23% κατανάλωνε περισσότερο από την επιτρεπόμενη καθημερινή ποσότητα αλκοόλ. Η μέση τιμή της ΣΑΠ ήταν $123,20 \pm 11,94$ mmHg και της ΔΑΠ $74,41 \pm 5,79$ mmHg. Σχεδόν το σύνολο των ασθενών ήταν σε φλεβοκομβικό ρυθμό (87,6%) με μέση καρδιακή συχνότητα $73,48 \pm 8,6$ bpm. Στα υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα 34,7% παρουσίαζε κάποιου βαθμού διαστολική δυσλειτουργία και 16,7% υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, ενώ όλοι οι συμμετέχοντες είχαν ηλεκτροκαρδιογραφική δοκιμασία κόπωσης αρνητική για ισχαιμία. (Πίνακας 7)

Εργαστηριακές παράμετροι πληθυσμού μελέτης

Πίνακας 8 Εργαστηριακές παράμετροι

Εργαστηριακές παράμετροι	N	Mean/n	Std. Deviation/%
<i>WBC (n)</i>	161	7.277,19	4.011,53
<i>Hb (g/dl)</i>	161	14,50	2,87
<i>Hct (%)</i>	161	42,95	4,18
<i>PLT (n)</i>	161	254.280,74	63.241,53
<i>Ινωδογόνο (mg/dl)</i>	161	322,74	78,50
<i>Γλυκόζη νηστείας (mg/dl)</i>	161	105,35	26,69
<i>Ινσουλίνη (uU/ml)</i>	161	15,13	9,47
<i>IR-HOMA</i>	161	4,15	3,82
<i>HBA1c (%)</i>	161	5,76	0,81
<i>Ουρία (mg/dl)</i>	161	31,21	8,05
<i>Κρεατινίνη (mg/dl)</i>	161	0,90	0,17
<i>Ολική Χοληστερόλη (mg/dl)</i>	161	218,16	41,11
<i>LDL (mg/dl)</i>	161	141,36	36,92
<i>HDL (mg/dl)</i>	161	46,86	14,87
<i>TG (mg/dl)</i>	161	159,36	78,32
<i>ApoA1 (mg/dl)</i>	79	138,09	21,27
<i>ApoB (mg/dl)</i>	79	97,21	21,15
<i>Lpa (mg/dl)</i>	79	21,57	29,12
<i>CRP (mg/dl)</i>	161	1,11	2,09
<i>K (mEq/l)</i>	161	4,42	0,35
<i>Na (mEq/l)</i>	161	139,96	2,51
<i>Ουρικό Οξύ (mg/dl)</i>	161	5,78	1,53
<i>SGOT (U/l)</i>	161	24,25	8,75
<i>SGPT (U/l)</i>	161	33,19	17,06
<i>TKE (mm)</i>	161	11,17	8,46
<i>Λεύκωμα ούρων (mg/ml)</i>	161	7,82	11,24
<i>Εκτιμώμενη ClCr (ml/min)</i>	161	137,46	31,59

Στον Πίνακα 8 παρουσιάζονται οι μέσες τιμές και οι τυπικές αποκλίσεις στις εργαστηριακές παραμέτρους.

Από τις αιματολογικές παραμέτρους και την πηκτικότητα η μέση τιμή του αιματοκρίτη (Hct) ήταν $42,95 \pm 4,18\%$, των λευκοκυττάρων (WBC) $7.277,19 \pm 4.011,53$, των αιμοπεταλίων (PLT) $254.280,74 \pm 63.241,53$ και του ινωδογόνου $322,74 \pm 78,50$ mg/dl.

Η γλυκόζη νηστείας ήταν $105,35 \pm 26,69$ mg/dl με 49,06% να έχει τιμές >100 mg/dl και 21,12% τιμές >110 mg/dl. Η ινσουλίνη και η αντίσταση στην ινσουλίνη με τη μέθοδο HOMA ήταν $15,13 \pm 9,47$ uU/ml και $4,15 \pm 3,82$, αντίστοιχα, με 59% να παρουσιάζει τιμές μεγαλύτερες του 2,6 που θεωρείται ενδεικτικό αντίστασης στην ινσουλίνη, ενώ ένα 22,98% παρουσίαζε τιμές $HbA1c > 6\%$.

Όσον αφορά το λιπιδαιμικό προφίλ η μέση τιμή της ολικής χοληστερόνης ήταν $218,16 \pm 41,11$ mg/dl, των τριγλυκεριδίων $159,36 \pm 78,32$ mg/dl, της HDL χοληστερόλης $46,86 \pm 14,87$ mg/dl και της LDL χοληστερόλης $141,36 \pm 36,92$ mg/dl. Σε 79 ασθενείς της μελέτης προσδιορίστηκαν και οι απολιποπρωτεΐνες A1 και B και η λιποπρωτεΐνη-α με μέσες τιμές $138,09 \pm 21,27$ mg/dl, $97,21 \pm 21,15$ mg/dl και $21,57 \pm 29,12$ mg/dl, αντίστοιχα.

Η μέση τιμή του λευκώματος ούρων ήταν $7,82 \pm 11,24$ mg/ml και 11 άτομα (6,83%) παρουσίαζαν μικρολευκωματινουρία.

Αποτελέσματα από την σύγκριση ομάδων

Με βάση τη διάμεσο τιμή του ΔΜΣ ($36,36$ Kg/m²), σχηματίστηκαν δύο ομάδες: η ομάδα Α με 81 άτομα, 48 άνδρες και 33 γυναίκες με $\Delta\text{ΜΣ} \geq 36,6$ Kg/m² και η ομάδα Β με 80 άτομα, 48 άνδρες και 32 γυναίκες με $\Delta\text{ΜΣ} < 36,6$ Kg/m².

Δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων στην ηλικία, το WHR, τις καπνιστικές συνήθειες και στην κατανάλωση αλκοόλ, στη διαστολική ΑΠ, στην καρδιακή συχνότητα και στα ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα. Στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων εντοπίστηκαν στο ύψος, το βάρος, τις περιμέτρους μέσης και ισχίων καθώς και στον ΔΜΣ, στην συστολική ΑΠ (και στα δύο άνω άκρα) και στα υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα (Πίνακας 9).

Πιο συγκεκριμένα, οι συμμετέχοντες της ομάδας Α με το μεγαλύτερο ΔΜΣ ($39,83$ έναντι $33,64$ kg/m², $p < 0,001$) είχαν μεγαλύτερο ύψος ($173,20$ έναντι $170,31$ cm, $p = 0,013$) και βάρος ($115,90$ έναντι $101,05$ kg, $p < 0,001$) και μεγαλύτερη περίμετρο μέσης ($119,95$ έναντι $108,15$ cm, $p < 0,001$) και ισχίων ($117,17$ έναντι $106,98$ cm, $p < 0,001$) από τους συμμετέχοντες της ομάδας Β. Επίσης, οι συμμετέχοντες της ομάδας Α παρουσίαζαν υψηλότερες τιμές συστολικής ΑΠ και στα δύο άνω άκρα ($125,25$ έναντι $121,00$ mmHg, $p = 0,022$ και $125,31$ έναντι $121,06$ mmHg, $p = 0,020$) και περισσότεροι παρουσίαζαν διαστολική δυσλειτουργία ($48,78\%$ έναντι $22,2\%$, $p = 0,001$) και υπερτροφία της αριστερής κοιλίας ($26,2\%$ έναντι $7,4\%$, $p = 0,001$) στην υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη από εκείνους της ομάδας Β (Πίνακας 9).

Πίνακας 9 Διαφορές των ομάδων στα βασικά χαρακτηριστικά

	Ομάδα Α <i>mean ± SD</i> <i>n (%)</i>	Ομάδα Β <i>mean ± SD</i> <i>n (%)</i>	P
<i>N</i>	81	80	
<i>Ηλικία (έτη)</i>	46,72 ± 7,59	44,83 ± 7,30	0,720
<i>Άνδρες/Γυναίκες</i>	48 (59,3%) /33 (40,7%)	38 (60%)/32 (40%)	0,924
Σωματομετρικά Χαρακτηριστικά			
<i>Ύψος (cm)</i>	173,20 ± 7,52	170,31 ± 7,85	0,013
<i>Βάρος (cm)</i>	115,90 ± 12,54	101,05 ± 8,19	<0,001
<i>Περίμετρος μέσης (cm)</i>	119,95 ± 9,91	108,15 ± 9,15	<0,001
<i>Περίμετρος ισχίων (cm)</i>	117,17 ± 15,29	106,98 ± 7,71	<0,001
<i>ΔΜΣ (Kg/m²)</i>	39,83 ± 3,28	33,64 ± 1,52	<0,001
<i>WHR</i>	1,12 ± 0,95	1,01 ± 0,09	0,334
Ιατρικό Ιστορικό			
<i>Καπνιστές</i>	16 (20%)	15 (18,5%)	0,812
<i>Αλκοόλ</i>	17 (21,3%)	20 (24,7%)	0,604
Κλινικά Χαρακτηριστικά			
<i>ΣΑΠ (ΔΑ) mmHg</i>	125,25 ± 12,37	121,00 ± 11,23	0,022
<i>ΔΑΠ (ΑΑ) mmHg</i>	74,69 ± 5,14	74,19 ± 6,18	0,236
<i>ΣΑΠ (ΔΑ) mmHg</i>	125,31 ± 12,35	121,06 ± 11,18	0,020
<i>ΔΑΠ (ΑΑ) mmHg</i>	74,63 ± 5,11	74,19 ± 6,43	0,370
<i>ΚΣ bpm</i>	74,27 ± 7,38	72,69 ± 9,43	0,099
ΗΚΓ			
<i>Φλεβοκομβικό ρυθμό</i>	66 (82,5%)	75 (92,6%)	0,059
<i>Υπερτροφία ΑΚ</i>	10 (12,5%)	4 (4,9%)	0,101
Υπερηχοκαρδιογράφημα			
<i>Φυσιολογική μελέτη</i>	41 (51,2%)	60 (76,5%)	0,003
<i>Διαστολική δυσλειτουργία</i>	39 (48,7%)	18 (22,2%)	0,001
<i>Υπερτροφία ΑΚ</i>	21 (26,2%)	6 (7,4%)	0,001

Όσον αφορά τις εργαστηριακές παραμέτρους στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων εντοπίστηκαν στον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων, των αιμοπεταλίων την CRP, την ταχύτητα καθίζησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων, του ινωδογόνου, της ινσουλίνης, της αντίστασης στην ινσουλίνη, της HDL και της εκτιμώμενης κάθαρσης κρεατινίνης (Πίνακας 10).

Πίνακας 10 Διαφορές των ομάδων στις εργαστηριακές παραμέτρους

	Ομάδα Α <i>mean ± SD</i>	Ομάδα Β <i>mean ± SD</i>	P
<i>WBC (n)</i>	7445,76 ± 1990,92	7106,50 ± 5340,37	0,001
<i>Hb (g/dl)</i>	14,73 ± 3,75	14,26 ± 1,52	0,497
<i>Hct (%)</i>	42,87 ± 4,28	43,03 ± 4,11	0,868
<i>PLT (n)</i>	244382,71 ± 58287,98	264302,50 ± 66765,13	0,045
<i>Ινωδογόνο (mg/dl)</i>	337,04 ± 65,68	308,27 ± 87,70	0,004
<i>Γλυκόζη νηστείας (mg/dl)</i>	108,43 ± 30,27	102,23 ± 22,52	0,124
<i>Ινσουλίνη (uU/ml)</i>	16,45 ± 9,45	13,79 ± 9,35	0,020
<i>IR-HOMA</i>	4,59 ± 3,81	3,70 ± 3,81	0,010
<i>HBA1c (%)</i>	5,89 ± 0,97	5,64 ± 0,58	0,058
<i>Ουρία (mg/dl)</i>	32,14 ± 8,51	30,26 ± 7,49	0,139
<i>Κρεατινίνη (mg/dl)</i>	0,89 ± 0,16	0,92 ± 0,17	0,214
<i>Ολική Χοληστερόλη (mg/dl)</i>	212,12 ± 42,51	224,28 ± 38,96	0,061
<i>LDL (mg/dl)</i>	137,37 ± 34,78	145,40 ± 38,77	0,168
<i>HDL (mg/dl)</i>	44,09 ± 8,71	49,68 ± 18,85	0,001
<i>TG (mg/dl)</i>	166,54 ± 88,71	141,00 ± 22,77	0,537
<i>ApoA1 (mg/dl)</i>	133,07 ± 17,66	141,00 ± 22,77	0,059
<i>ApoB (mg/dl)</i>	94,15 ± 20,11	98,99 ± 21,74	0,331
<i>Lpa (mg/dl)</i>	20,31 ± 31,29	22,33 ± 28,04	0,598
<i>CRP (mg/dl)</i>	1,44 ± 2,41	0,77 ± 1,67	0,001
<i>K (mEq/l)</i>	4,44 ± 0,35	4,41 ± 0,34	0,585
<i>Na (mEq/l)</i>	139,95 ± 2,53	139,95 ± 2,51	0,890
<i>Ουρικό Οξύ (mg/dl)</i>	6,23 ± 1,55	5,32 ± 1,37	<0,001
<i>SGOT (U/l)</i>	24,52 ± 10,07	23,99 ± 7,23	0,682
<i>SGPT (U/l)</i>	34,86 ± 18,46	31,50 ± 15,46	0,400
<i>TKE (mm)</i>	12,19 ± 7,77	10,13 ± 9,03	0,010
<i>Λεύκωμα ούρων (mg/ml)</i>	9,01 ± 13,20	6,61 ± 8,74	0,444
<i>Εκτιμώμενη ClCr (ml/min)</i>	147,87 ± 33,36	126,92 ± 25,90	<0,001

Αναλυτικότερα, τα άτομα της ομάδας Α παρουσίαζαν υψηλότερο αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων (7.445,76 έναντι 7.106,50, $p=0,001$), υψηλότερα επίπεδα CRP (1,44 έναντι 0,77 mg/dl, $p=0,001$) και ινωδογόνου (337,04 έναντι 308,27 mg/dl, $p=0,004$) και υψηλότερη TKE (12,19 έναντι 10,13 mm, $p=0,010$) σε σύγκριση με τα άτομα της ομάδας Β. Επίσης, παρουσίαζαν υψηλότερα επίπεδα ινσουλίνης (16,45 έναντι 13,79 uU/l, $p=0,020$) και αντίστασης στην ινσουλίνη (IR-HOMA 4,59 έναντι 3,70, $p=0,010$) καθώς και ουρικού οξέος (6,23 έναντι 5,32 mg/dl, $p<0,001$) και χαμηλότερα επίπεδα HDL (44,09 έναντι 49,68 mg/dl,

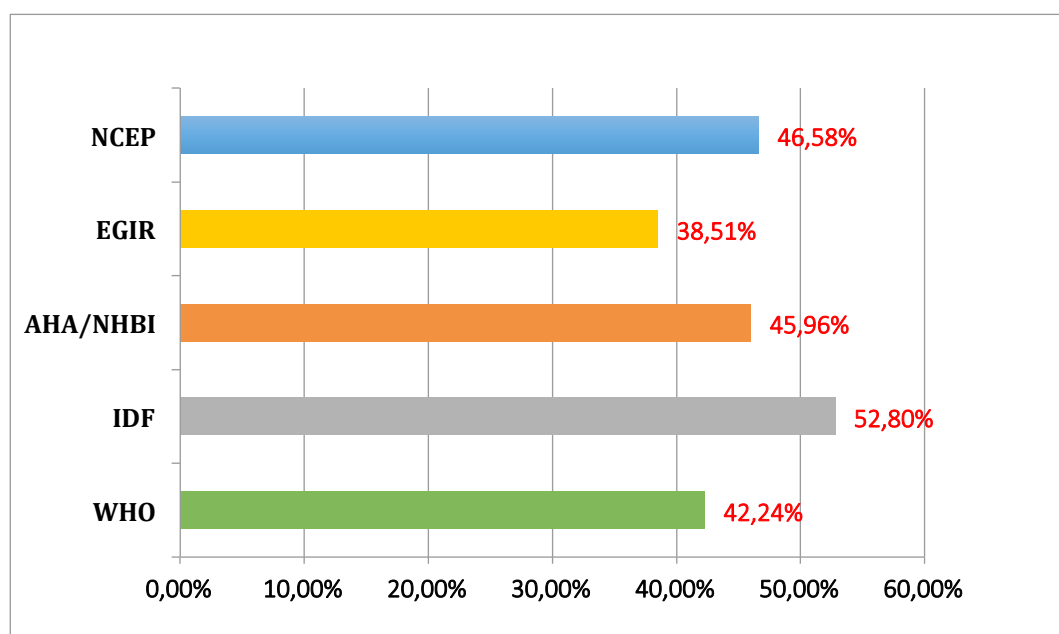
$p=0,001$), αιμοπεταλίων (244382,71 έναντι 264302,50, $p=0,045$) σε σχέση με τα άτομα της ομάδας Β. Τέλος, παρουσίαζαν υψηλότερες τιμές εκτιμώμενης κάθαρσης κρεατινίνης (147,87 έναντι 126,92 ml/min, $p<0,001$) σε σχέση με την ομάδα Β (Πίνακας 10).

Επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου

Ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου στον πληθυσμό της μελέτης κυμάνθηκε από 38,51% όταν εκτιμήθηκε με βάση τα κριτήρια του EGIR, μέχρι και 52,80% όταν εκτιμήθηκε με τα κριτήρια του IDF, ενώ 42,24%, 45,96% και 46,58% όταν εκτιμήθηκε με τα κριτήρια των WHO, AHA/NHBI και NCEP αντίστοιχα (Γράφημα 4).

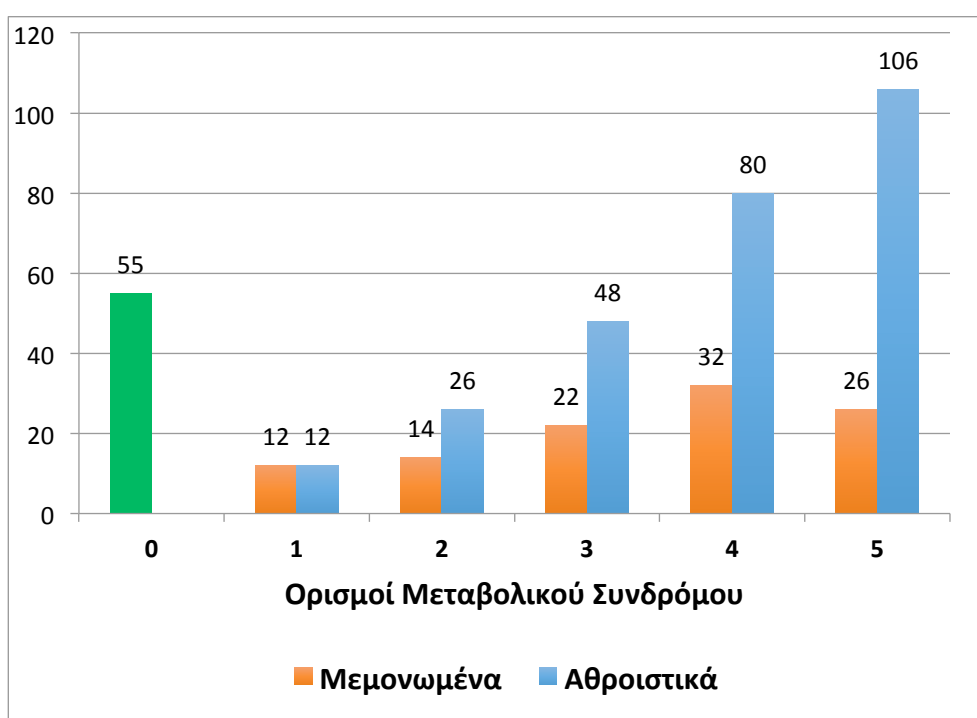
Πίνακας 11 Επιπολασμός του Μεταβολικού Συνδρόμου σύμφωνα με τους ορισμούς των διαφόρων επιστημονικών εταιρειών

	Ανδρες (n=96)		Γυναίκες (n=65)		Μεταβολικό Σύνδρομο	
	n	%	n	%	n	%
WHO	44	46%	24	37%	68	42,24%
EGIR	38	40%	24	37%	62	38,51%
NCEP	46	48%	29	45%	75	46,58%
IDF	55	57%	30	46%	85	52,80%
AHA/NBIH	47	49%	27	42%	74	45,96%



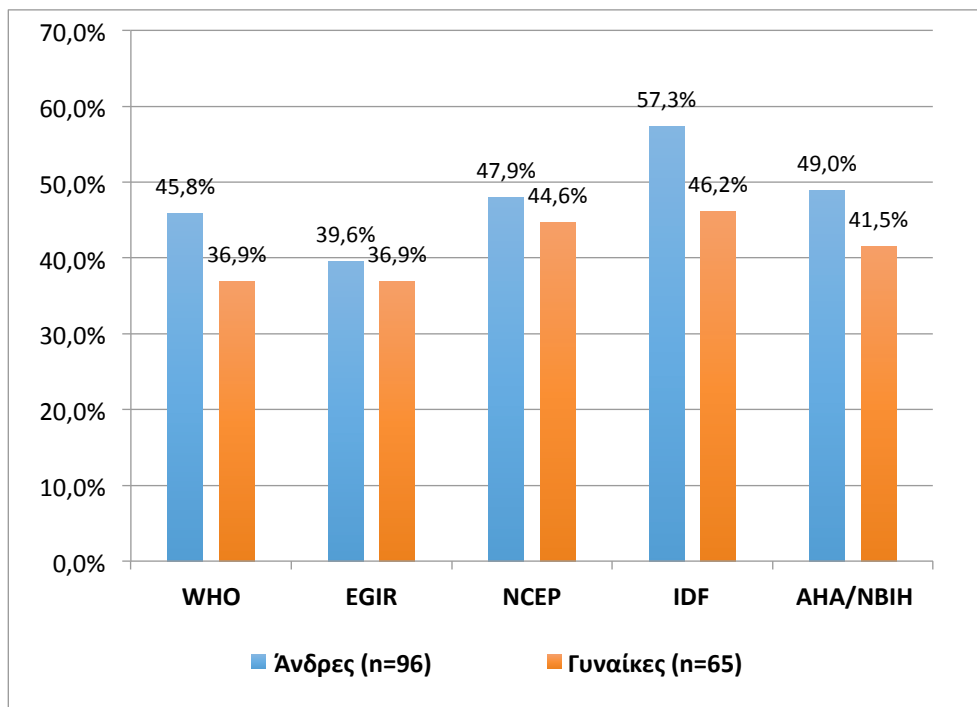
Γράφημα 4 Επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου σύμφωνα με τους ορισμούς των διαφόρων επιστημονικών εταιρειών

Υπήρξε μια σημαντική διαφορά μεταξύ του επιπολασμού με βάση τα κριτήρια του IDF, που η κεντρική παχυσαρκία θεωρείται προαπαιτούμενο κριτήριο και εκείνου με βάση τα κριτήρια των άλλων επιστημονικών εταιριών (WHO: -10,56%, $\chi^2 = 45,477$, $df = 1$, $p < 0,001$ – NCEP: -6,21% $\chi^2 = 86,594$, $df = 1$, $p < 0,001$ – EGIR: -14,29%, $\chi^2 = 11,095$, $df = 1$, $p = 0,001$ – AHA/NHBI: -6,83% $\chi^2 = 122,443$, $df = 1$, $p < 0,001$). Επίσης, 106 από τους 161 συμμετέχοντες (65,8%) πληρούσαν τα κριτήρια για τον ορισμό του μεταβολικού συνδρόμου τουλάχιστον μίας επιστημονικής εταιρείας, ενώ 55 συμμετέχοντες δεν πληρούσαν κανέναν από τους πέντε ορισμούς (Γράφημα 5).



Γράφημα 5 Επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου ανάλογα με τον αριθμό των ορισμών που πληρούνται τα κριτήρια τους. Με πορτοκαλί χρώμα ο αριθμός των συμμετεχόντων που πληρούν ένα, δύο, τρεις, τέσσερις ή και τους πέντε ορισμούς (μεμονωμένα) και με μπλε χρώμα ο αριθμός των συμμετεχόντων ανάλογα αν πληρούνται αθροιστικά οι ορισμοί.

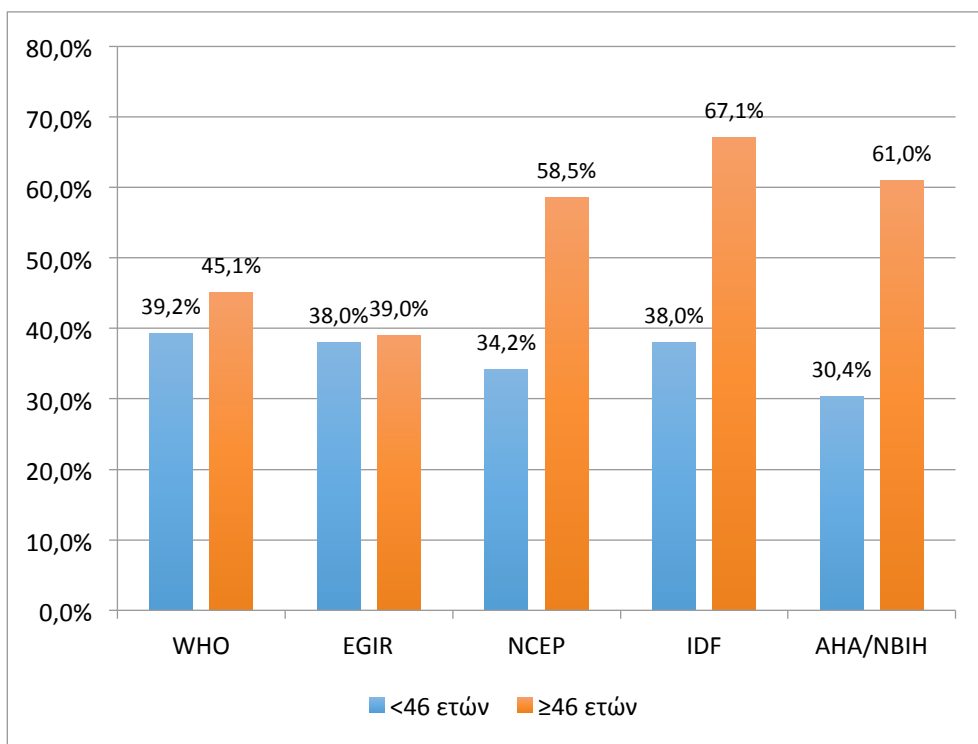
Στο γράφημα 6 παρουσιάζεται ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου σύμφωνα με το φύλο. Οι άνδρες παρουσιάζουν μεγαλύτερο επιπολασμό του συνδρόμου σε σύγκριση με τις γυναίκες, χωρίς όμως οι διαφορές αυτές να φτάνουν σε στατιστικά σημαντικό επίπεδο. Οι άντρες και οι γυναίκες παρουσιάζουν τον μεγαλύτερο επιπολασμό σύμφωνα με τον ορισμό του IDF με 57,3% και 46,2%, αντίστοιχα και τον χαμηλότερο σύμφωνα με τον ορισμό του EGIR με 39,6% για τους άντρες, ενώ οι γυναίκες εμφανίζουν τον μικρότερο επιπολασμό όταν το μεταβολικό σύνδρομο ορίζεται με τα κριτήρια τόσο του EGIR όσο και του WHO με 36,9%.



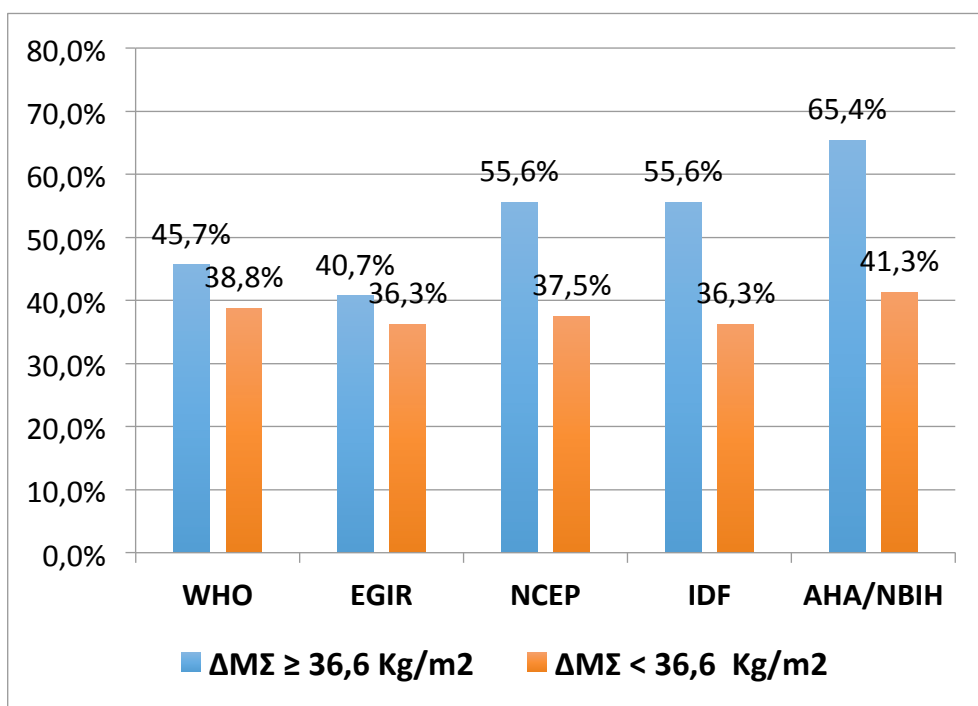
Γράφημα 6 Ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου σε σχέση με το φύλο

Ακόμη, στο γράφημα 7 παρουσιάζεται ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου σύμφωνα με την ηλικιακή ομάδα των συμμετεχόντων. Με τη διάμεσο τιμή της ηλικίας των συμμετεχόντων στην μελέτη διακρίθηκαν δύο ομάδες: η μία με συμμετέχοντες ηλικίας <46 ετών (n=79) και μία με εκείνους ηλικίας ≥ 46 ετών (n=82). Οι δύο ηλικιακές ομάδες δε διέφεραν στον επιπολασμό του μεταβολικού συνδρόμου όταν αυτό ορίζεται με βάση τα κριτήρια των WHO και EGIR, ενώ σύμφωνα με τα κριτήρια των NCEP, IDF και AHA/NBIH εκείνοι με ηλικία <46 ετών παρουσιάζουν σημαντικά μικρότερο επιπολασμό σε σχέση με εκείνους ηλικίας ≥ 46 ετών (34,2% έναντι 58,5%, $p=0,002$, 38% έναντι 67,1%, $p<0,001$ και 30,4% έναντι 61%, $p<0,001$, αντίστοιχα).

Επιπρόσθετα, όταν εκτιμήθηκε ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου σύμφωνα με το ΔΜΣ των συμμετεχόντων (γράφημα 8), εκείνοι με υψηλότερο ΔΜΣ ($\geq 36,6 \text{ kg/m}^2$, n=81) παρουσίαζαν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο επιπολασμό από εκείνους με χαμηλότερο ΔΜΣ ($< 36,6 \text{ kg/m}^2$, n=80) όταν το σύνδρομο οριζόταν σύμφωνα με τα κριτήρια των NCEP (55,6% έναντι 37,5%, $p=0,022$), IDF (55,6% έναντι 36,3%, $p=0,004$) και AHA/NBIH (65,4% έναντι 41,3%, $p=0,014$).



Γράφημα 7 Ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου σύμφωνα με την ηλικιακή ομάδα των συμμετεχόντων



Γράφημα 8 Ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου σύμφωνα με τον ΔΜΣ των συμμετεχόντων

Τέλος, σύμφωνα με την ανάλυση συσχετίσεων αναφέρθηκαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των κριτηρίων των πέντε επιστημονικών εταιρειών για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου.

Αναλυτικότερα:

- τα κριτήρια του WHO παρουσιάζουν την ισχυρότερη συσχέτιση με τα κριτήρια του NCEP ($\rho=0,588$, $p<0,001$) και πιο αδύναμη με τα κριτήρια του EGIR ($\rho=0,409$, $p<0,001$)
- τα κριτήρια του EGIR παρουσιάζουν την ισχυρότερη συσχέτιση με τα κριτήρια του WHO ($\rho=0,409$, $p<0,001$) και πιο αδύναμη με τα κριτήρια του AHA/NHBI ($\rho=0,243$, $p=0,002$)
- τα κριτήρια του NCEP παρουσιάζουν την ισχυρότερη συσχέτιση με τα κριτήρια του IDF ($\rho=0,733$, $p<0,001$) και πιο αδύναμη με τα κριτήρια του EGIR ($\rho=0,361$, $p<0,001$)
- τα κριτήρια του IDF παρουσιάζουν την ισχυρότερη συσχέτιση με τα κριτήρια του AHA/NHBI ($\rho=0,872$, $p<0,001$) και πιο αδύναμη με τα κριτήρια του EGIR ($\rho=0,263$, $p=0,001$)
- τα κριτήρια του AHA/NHBI παρουσιάζουν την ισχυρότερη συσχέτιση με τα κριτήρια του IDF ($\rho=0,872$, $p<0,001$) και πιο αδύναμη με τα κριτήρια του EGIR ($\rho=0,243$, $p=0,002$)

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη ερευνήθηκε ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου σε παχύσαρκο πληθυσμό της ευρύτερης περιοχής κάλυψης του Π.Γ.Ν. Λάρισας που δεν εκδηλώνει κλινική νόσο. Ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου στον πληθυσμό της μελέτης κυμάνθηκε από 38,51% μέχρι 52,8%. Δεν υπάρχει μέχρι σήμερα δημοσιευμένη μελέτη που να αφορά τον επιπολασμό του μεταβολικού συνδρόμου σε ενήλικα παχύσαρκα άτομα. Έτσι, κάνοντας μια έμμεση σύγκριση με τον επιπολασμό του μεταβολικού συνδρόμου, όπως αυτός εκτιμάται στο γενικό ενήλικο πληθυσμό, φαίνεται να είναι μεγαλύτερος στο πληθυσμό της μελέτης μας.

Συγκεκριμένα, ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου σύμφωνα με τους ορισμούς του NCEP, WHO και IDF στον ενήλικο πληθυσμό στις ΗΠΑ υπολογίζεται σε 27%, 25,1% και 39,1%, αντίστοιχα [69], [70] ενώ για τον ελληνικό πληθυσμό και σύμφωνα με τους Άθυρος και συνεργάτες κυμαίνεται από 24,5% με βάση τον ορισμό του NCEP μέχρι 43,4% με βάση τον ορισμό του IDF [71, 100]. Στην παρούσα μελέτη που αφορά ελληνικό παχύσαρκο πληθυσμό ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου με βάση τα κριτήρια του IDF ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερος σε σχέση με τον επιπολασμό όταν χρησιμοποιήθηκαν τα κριτήρια του NCEP (52,80% έναντι 46,58% αντίστοιχα), ενώ παρόμοιος ήταν ο επιπολασμός με βάση τα κριτήρια του NCEP και των AHA/NHLBI (46,58% και 45,96%, αντίστοιχα) .

Επιπρόσθετα, διαφοροποιείται σημαντικά ανάλογα με τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται κάθε φορά για τον ορισμό του και παρουσιάζεται μεγαλύτερος όταν εφαρμόζονται τα κριτήρια του IDF, ενώ μικρότερος όταν εφαρμόζονται τα κριτήρια των EGIR. Αυτή η διαφοροποίηση έχει αναφερθεί και σε άλλες μελέτες που αφορούν κυρίως το γενικό πληθυσμό. Σε μια μελέτη, για παράδειγμα από την Ιταλία που χρησιμοποιήθηκαν τα κριτήρια τόσο του NCEP όσο και του WHO υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ του επιπολασμού ανάλογα με τα κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν (34,1% με τα κριτήρια του WHO και 17,8% με τα κριτήρια του NCEP) [101], αποτελέσματα που δεν συμβαδίζουν με αυτά της μελέτης μας.

Ακόμη, στην Olivetti heart study, σε μεγάλο πληθυσμιακό δείγμα, προσπάθησαν να διαπιστώσουν τις διαφορές που δημιουργούνται στην εκτίμηση του επιπολασμού του ΜΣ σύμφωνα με τις προτάσεις προσδιορισμού του ανάλογα με την προτείνουσα εταιρεία. Έτσι, εκτίμηση του επιπολασμού του ΜΣ ανάλογα με τα κριτήρια EGIR και AACE (Μεταβολικό σύνδρομο χωρίς διαβήτη) έδωσαν μεγέθη επιπολασμού 16% και 8,6%. Εκτίμηση ανάλογα με

τα κριτήρια WHO, ATPIII, NCEP-R, IDF (Μεταβολικό σύνδρομο με διαβήτη) έδωσαν μεγέθη επιπολασμού 23%, 29%, 35%, 44%.

Επίσης, είναι γεγονός ότι στον ορισμό του μεταβολικού συνδρόμου με βάση τα κριτήρια του IDF η κεντρική παχυσαρκία αποτελεί προαπαιτούμενο κριτήριο, συνεπώς δεν αποτελεί έκπληξη ο αυξημένος επιπολασμός του όταν χρησιμοποιούνται τα παραπάνω κριτήρια στον παχύσαρκο πληθυσμό της μελέτης μας. Άλλωστε και σε παλαιότερες μελέτες που δεν περιλαμβάνουν απαραίτητα αποκλειστικά παχύσαρκο πληθυσμό, η εφαρμογή των κριτηρίων του IDF σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση του μεταβολικού συνδρόμου σε σύγκριση με τους ορισμούς των άλλων επιστημονικών εταιρειών. Δεδομένου του γεγονότος ότι ο ορισμός σύμφωνα με τα κριτήρια του IDF εμφανίζει περισσότερους να πάσχουν από μεταβολικό σύνδρομο, η American Diabetes Association (ADA) και η European Association for the Study of Diabetes (EASD) προτείνουν να μη χρησιμοποιείται ο όρος «μεταβολικό σύνδρομο» αλλά θα πρέπει να αντιμετωπίζεται ως ένα σύνολο παραγόντων κινδύνου που πρέπει να αντιμετωπίζονται ο καθένας ξεχωριστά [102][127].

Όπως και στις μελέτες των Άθουρου και Παναγιωτάκου, έτσι και στη μελέτη μας παρατηρήθηκε αύξηση του επιπολασμού του μεταβολικού συνδρόμου σε σχέση με την ηλικία. Συγκεκριμένα, χρησιμοποιώντας τα κριτήρια των WHO και EGIR δεν διαπιστώθηκε διαφορά στον επιπολασμό του μεταβολικού συνδρόμου ανάλογα με την ηλικία. Αντιθέτως, χρησιμοποιώντας τα κριτήρια των NCEP, IDF, AHA/NBIH, οι ενήλικες ηλικίας κάτω των 46 ετών παρουσιάζουν σημαντικά μικρότερο επιπολασμό σε σχέση με τους γηραιότερους.

Ακόμη, οι άνδρες παρουσιάζουν μεγαλύτερο επιπολασμό του μεταβολικού συνδρόμου σε σύγκριση με τις γυναίκες όπως έχει βρεθεί και στις μελέτες των Άθουρου και Παναγιωτάκου [71, 100].

Η παχυσαρκία συσχετίζεται με αυξημένα ποσοστά θρομβώσεων που αποτελεί άλλωστε ένα σημαντικό συντελεστή για την αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα των ασθενών αυτών. Οι βασικοί μηχανισμοί που φαίνεται ότι συντελούν στην αυξημένη πιθανότητα θρομβωτικών συμβαμάτων στους ασθενείς αυτούς έχουν ήδη αναλυθεί. Από τα αποτελέσματα της μελέτης μας, είναι σαφής η διαφορά στην τιμή του ινωδογόνου της Α υποομάδας, 337 mg/dl, σε σχέση με τα 308 mg/dl της υποομάδας Β ($p=0,004$). Αυτή η αύξηση μπορεί να αντικατοπτρίζει την υποβόσκουσα χρόνια φλεγμονώδη διαδικασία που παρατηρείται στα παχύσαρκα άτομα, ωστόσο μεγάλες μελέτες υποστηρίζουν πως οι αυξήσεις αυτές δεν

οφείλονται μόνο στη φλεγμονώδη διαδικασία αλλά και στην προφλεγμονώδη κατάσταση η οποία χαρακτηρίζει τους παχύσαρκους ασθενείς.

Όπως προαναφέρθηκε, η φλεγμονή που διέπει τον οργανισμό παχύσαρκων ατόμων είναι καλά τεκμηριωμένη και ευρέως γνωστή. Από τα αποτελέσματά μας, τεκμηριώνεται σαφώς η χρόνια φλεγμονή σε άτομα με παχυσαρκία καθώς τα άτομα της ομάδας Α παρουσίαζαν υψηλότερο αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων (7,445,76 έναντι 7106,50, $p=0,001$), υψηλότερα επίπεδα CRP (1,44 έναντι 0,77 mg/dl, $p=0,001$) και ινωδογόνου (337,04 έναντι 308,27 mg/dl, $p=0,004$) και υψηλότερη ΤΚΕ (12,19 έναντι 10,13 mm, $p=0,010$) σε σύγκριση με τα άτομα της ομάδας Β.

Ακόμη, όπως έχει ήδη γίνει λόγος και όπως διαπιστώθηκε στη μελέτη μας, η αντίσταση στην ινσουλίνη αποτελεί σημαντικό χαρακτηριστικό γνώρισμα των παχύσαρκων ατόμων, φαινόμενο το οποίο αποδίδεται εκτός των άλλων και στο οξειδωτικό stress που υφίστανται οι ιστοί των παχύσαρκων ατόμων.

Από τα αποτελέσματά μας, οι ασθενείς της ομάδας Α παρουσίαζαν υψηλότερα επίπεδα ινσουλίνης (16,45 έναντι 13,79 uU/l, $p=0,020$) και αντίστασης στην ινσουλίνη (IR-HOMA 4,59 έναντι 3,70, $p=0,010$), γεγονός που επιβεβαιώνει την παρούσα βιβλιογραφία και την κλασική γνώση για την αντίσταση στην ινσουλίνη στους παχύσαρκους ασθενείς, χωρίς να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τη γλυκόζη νηστείας στις δύο ομάδες.

Ένα ακόμη σημαντικό αποτέλεσμα της μελέτης μας είναι η στατιστικά σημαντική συσχέτιση της υπερουριχαιμίας με την παχυσαρκία καθώς η ομάδα Α είχε μέση τιμή ουρικού οξέος 6,23 έναντι 5,32 mg/dl της ομάδας Β.

Μελετώντας τους παχύσαρκους και υπέρβαρους ασθενείς μέσω της υπερηχοκαρδιογραφίας βρήκαμε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων στις δύο πιο συχνά εμφανιζόμενες υπερηχοκαρδιογραφικές αλλοιώσεις σε άτομα με παχυσαρκία, την εκτίμηση της διαστολικής λειτουργίας και το βαθμό υπερτροφίας αριστερής κοιλίας.

Συγκεκριμένα, το 48% της ομάδας Α εμφάνιζε ευρήματα διαστολικής δυσλειτουργίας συγκρινόμενο με το 22% της ομάδας Β. Ακόμη, το 26% της ομάδας Α παρουσίαζε υπερτροφία αριστερής κοιλίας σε σχέση με το 7% της ομάδας Β.

Επιπρόσθετα, οι παχύσαρκοι υπό μελέτη ασθενείς παρουσίαζαν στατιστικά σημαντική αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης, δεδομένα που συμφωνούν με μεγαλύτερες μελέτες, όπως η μελέτη Framingham Heart Study.

Ως προς τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, άξιο αναφοράς είναι η στατιστικά σημαντική μείωση της HDL χοληστερόλης στην ομάδα των παχύσαρκων ασθενών με ΔΜΣ > 36,6 kg/m² , κάτι το οποίο έχει περιγραφεί και σε παρόμοιες μελέτες.

Τέλος, στη μελέτη μας παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης στα παχύσαρκα σε σχέση με τα υπέρβαρα άτομα. Βιβλιογραφικά δεδομένα υποστηρίζουν πως άτομα με ΔΜΣ >30 kg/m² εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο εκδήλωσης χρόνιας νεφρικής νόσου, ο οποίος είναι ακόμα μεγαλύτερος όσο αυξάνεται ο ΔΜΣ. Οι μηχανισμοί παραμένουν ασαφείς ενώ πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν η πιθανότητα συνύπαρξης ΣΔ και ΑΥ. [106,107,108]

Ανεξάρτητα από εάν το μεταβολικό σύνδρομο θεωρείται μοναδική οντότητα, η ανάγκη είναι αδιαφιλονίκητη να προσδιορισθούν και να αντιμετωπισθούν τα επιμέρους συστατικά του, έτσι ώστε να μειωθεί η νοσηρότητα και η θνησιμότητα που συνδέονται με το διαβήτη και τα ΚΑΝ. Δεδομένου ότι η παχυσαρκία και η έλλειψη σωματικής δραστηριότητας φαίνεται να συμβάλλουν στον αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης του μεταβολικού συνδρόμου, και μέχρι το σημείο να βρεθεί κάτι νέο επιστημονικό ισχύει απόλυτα η κατευθυντήρια οδηγία του ADA και EASD «Δεν υπάρχει κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή για το ΜΣ, ούτε θα πρέπει να θεωρηθεί ότι η φαρμακευτική αγωγή μείωσης της ινσουλινοαντίστασης θα είναι χρήσιμη στα άτομα με ΜΣ. Η έμφαση στην θεραπεία θα πρέπει να εστιάζεται στην αλλαγή του life-style και στην επιθετική αντιμετώπιση όλων των παραγόντων κινδύνου». [102,127]

Τελικά, όσο θα υφίσταται ο ορισμός του ΜΣ με τους διάφορους ορισμούς του, θα μπορούσε να φέρει ακόμη πιο κοντά τα πεδία της καρδιαγγειακής νόσου, του ΣΔ και της παχυσαρκίας. Η δημιουργία ενιαίων κριτηρίων παγκοσμίως αποδεκτών ή κατευθυντήριων οδηγιών σε συνδυασμό με την παγκόσμια έκρηξη της παχυσαρκίας είναι απαραίτητη για την εκτίμηση και αντιμετώπιση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου.

Περιορισμοί μελέτης

Στους περιορισμούς της μελέτης θα μπορούσαν να συμπεριληφθούν το μικρό δείγμα των παχύσαρκων σε κάθε ομάδα καθώς και η διαβίωσή τους σε μία καθορισμένη γεωγραφική περιοχή. Επίσης θα μπορούσε να σημειωθεί η απροθυμία των περισσότερων για λήψη σακχάρου αίματος δύο ώρες μετά τη λήψη τροφής.

Η έλλειψη πόρων κατά τη συγκεκριμένη χρονική περίοδο δεν επέτρεψε τη μέτρηση παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (Platelet Activating Factor) και υψηλής ευαισθησίας C αντιδρώσα πρωτεΐνης, εξετάσεις που θα βοηθούσαν στη συλλογή περισσότερων παραμέτρων και εξαγωγή περισσότερων συμπερασμάτων.

Όλα αυτά θα μπορούσαν να ενσωματωθούν σε μία πρόταση για μελλοντική έρευνα που θα μπορέσει να εντοπίσει με μεγαλύτερη αξιοπιστία και ακρίβεια τον επιπολασμό του μεταβολικού συνδρόμου σε παχύσαρκο πληθυσμό καθώς και τις μακροχρόνιες εκδηλώσεις αυτού.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παχυσαρκία αποτελεί γνωστό παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο και η αντίσταση στην ινσουλίνη που συχνά τη συνοδεύει προδιαθέτει για την εμφάνιση και άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως είναι η δυσλιπιδαιμία, η αρτηριακή υπέρταση και ο σακχαρώδης διαβήτης.

Συμπερασματικά παρατηρούνται:

- Διαφοροποίηση του επιπολασμού του μεταβολικού συνδρόμου στον παχύσαρκο πληθυσμό ανάλογα με τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται για τον ορισμό του. Ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου στους παχύσαρκους βρέθηκε να είναι υψηλότερος από το γενικό πληθυσμό.
- Ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου σε παχύσαρκο πληθυσμό είναι μεγαλύτερος όπου ο ορισμός χρησιμοποιεί σαν προαπαιτούμενο την περιφέρεια μέσης και την παχυσαρκία.
- Στους παχύσαρκους με ΔΜΣ $>36 \text{ kg/m}^2$ παρατηρούνται:
 - αύξηση των δεικτών φλεγμονής και οξειδωτικού stress όπως της CRP, του ινωδογόνου και του ουρικού οξέος.
 - υψηλότερα επίπεδα ινσουλίνης & αντίστασης στην ινσουλίνη χωρίς να παρατηρείται διαφορά στα επίπεδα της γλυκόζης νηστείας.
 - χαμηλότερα επίπεδα HDL-χοληστερόλης και πιο αυξημένες τιμές συστολικής ΑΠ.
- Στους παχύσαρκους με ΔΜΣ $>36 \text{ kg/m}^2$ επιβεβαιώθηκαν υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα διαστολικής δυσλειτουργίας και συγκεντρικής υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας.

Βιβλιογραφία

1. Bray, G.A., *Medical consequences of obesity*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(6): p. 2583-9.
2. Janssen, I., P.T. Katzmarzyk, and R. Ross, *Body mass index, waist circumference, and health risk: evidence in support of current National Institutes of Health guidelines*. Arch Intern Med, 2002. **162**(18): p. 2074-9.
3. Janssen, I., P.T. Katzmarzyk, and R. Ross, *Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk*. Am J Clin Nutr, 2004. **79**(3): p. 379-84.
4. Noble, R.E., *Waist-to-hip ratio versus BMI as predictors of cardiac risk in obese adult women*. Western Journal of Medicine, 2001. **174**(4): p. 240-241.
5. Nguyen, D.M. and H.B. El-Serag, *The Epidemiology of Obesity*. Gastroenterology clinics of North America, 2010. **39**(1): p. 1-7.
6. Ostchega, Y., et al., *Abdominal obesity, body mass index, and hypertension in US adults: NHANES 2007-2010*. Am J Hypertens, 2012. **25**(12): p. 1271-8.
7. Koukoulis, G.N., et al., *High rates of obesity prevalence in adults living in central Greece: data from the ARGOS study*. Hormones (Athens), 2010. **9**(3): p. 253-62.
8. Herrera, B.M. and C.M. Lindgren, *The genetics of obesity*. Curr Diab Rep, 2010. **10**(6): p. 498-505.
9. Goldstone, A.P. and P.L. Beales, *Genetic obesity syndromes*. Front Horm Res, 2008. **36**: p. 37-60.
10. Kokkoris, P. and F.X. Pi-Sunyer, *Obesity and endocrine disease*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2003. **32**(4): p. 895-914.
11. Bray, G.A., *Etiology and pathogenesis of obesity*. Clin Cornerstone, 1999. **2**(3): p. 1-15.
12. Matsuzawa, Y., et al., *Pathophysiology and pathogenesis of visceral fat obesity*. Obes Res, 1995. **3 Suppl 2**: p. 187s-194s.
13. Redinger, R.N., *The Pathophysiology of Obesity and Its Clinical Manifestations*. Gastroenterology & Hepatology, 2007. **3**(11): p. 856-863.
14. Wang, Y., et al., *Association of Body Mass Index with Cause Specific Deaths in Chinese Elderly Hypertensive Patients: Minhang Community Study*. PLoS ONE, 2013. **8**(8): p. e71223.
15. Moore, S.C., et al., *Past body mass index and risk of mortality among women*. International journal of obesity (2005), 2008. **32**(5): p. 730-739.
16. Pischon, T., et al., *General and abdominal adiposity and risk of death in Europe*. N Engl J Med, 2008. **359**(20): p. 2105-20.
17. Prasad, D.S., et al., *Abdominal obesity, an independent cardiovascular risk factor in Indian subcontinent: A clinico epidemiological evidence summary*. Journal of Cardiovascular Disease Research, 2011. **2**(4): p. 199-205.
18. Mokdad, A.H., et al., *The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States*. Jama, 2001. **286**(10): p. 1195-200.

19. Barnes, A.S., *The Epidemic of Obesity and Diabetes: Trends and Treatments*. Texas Heart Institute Journal, 2011. **38**(2): p. 142-144.
20. Colditz, G.A., et al., *Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women*. Ann Intern Med, 1995. **122**(7): p. 481-6.
21. Felber, J.P. and A. Golay, *Pathways from obesity to diabetes*. Int J Obes Relat Metab Disord, 2002. **26 Suppl 2**: p. S39-45.
22. Neeland, I.J., et al., *Dysfunctional adiposity and the risk of prediabetes and type 2 diabetes in obese adults*. Jama, 2012. **308**(11): p. 1150-9.
23. Chan, J.M., et al., *Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men*. Diabetes Care, 1994. **17**(9): p. 961-9.
24. Dandona, P., A. Aljada, and A. Bandyopadhyay, *Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes*. Trends Immunol, 2004. **25**(1): p. 4-7.
25. Kahn, S.E., R.L. Hull, and K.M. Utzschneider, *Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes*. Nature, 2006. **444**(7121): p. 840-6.
26. Tasali, E., B. Mokhlesi, and E. Van Cauter, *Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes: interacting epidemics*. Chest, 2008. **133**(2): p. 496-506.
27. Surani, S.R., *Diabetes, sleep apnea, obesity and cardiovascular disease: Why not address them together?* World Journal of Diabetes, 2014. **5**(3): p. 381-384.
28. Nguyen, N.T., et al., *Association of hypertension, diabetes, dyslipidemia, and metabolic syndrome with obesity: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2004*. J Am Coll Surg, 2008. **207**(6): p. 928-34.
29. Huang, Z., et al., *Body weight, weight change, and risk for hypertension in women*. Ann Intern Med, 1998. **128**(2): p. 81-8.
30. Knowler, W.C., et al., *Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin*. N Engl J Med, 2002. **346**(6): p. 393-403.
31. Sjostrom, L., et al., *Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery*. N Engl J Med, 2004. **351**(26): p. 2683-93.
32. Howard, B.V., G. Ruotolo, and D.C. Robbins, *Obesity and dyslipidemia*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2003. **32**(4): p. 855-67.
33. Klop, B., J.W. Elte, and M.C. Cabezas, *Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets*. Nutrients, 2013. **5**(4): p. 1218-40.
34. Jung, U.J. and M.-S. Choi, *Obesity and Its Metabolic Complications: The Role of Adipokines and the Relationship between Obesity, Inflammation, Insulin Resistance, Dyslipidemia and Nonalcoholic Fatty Liver Disease*. International Journal of Molecular Sciences, 2014. **15**(4): p. 6184-6223.
35. Poirier, P., et al., *Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006. **26**(5): p. 968-76.
36. Higgins, M., et al., *Hazards of obesity--the Framingham experience*. Acta Med Scand Suppl, 1988. **723**: p. 23-36.
37. Rosito, G.A., et al., *Association between obesity and a prothrombotic state: the Framingham Offspring Study*. Thromb Haemost, 2004. **91**(4): p. 683-9.

38. Welborn, T.A., S.S. Dhaliwal, and S.A. Bennett, *Waist-hip ratio is the dominant risk factor predicting cardiovascular death in Australia*. Med J Aust, 2003. **179**(11-12): p. 580-5.
39. Czernichow, S., et al., *Comparison of waist-to-hip ratio and other obesity indices as predictors of cardiovascular disease risk in people with type-2 diabetes: a prospective cohort study from ADVANCE*. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2011. **18**(2): p. 312-9.
40. Kahn, H.S., et al., *Population Distribution of the Sagittal Abdominal Diameter (SAD) from a Representative Sample of US Adults: Comparison of SAD, Waist Circumference and Body Mass Index for Identifying Dysglycemia*. PLoS ONE, 2014. **9**(10): p. e108707.
41. Kenchaiah, S., et al., *Obesity and the risk of heart failure*. N Engl J Med, 2002. **347**(5): p. 305-13.
42. Ingelsson, E., et al., *Insulin resistance and risk of congestive heart failure*. Jama, 2005. **294**(3): p. 334-41.
43. Orenes-Pinero, E., et al., *Effects of Body Mass Index on the Lipid Profile and Biomarkers of Inflammation and a Fibrinolytic and Prothrombotic State*. J Atheroscler Thromb, 2014.
44. Ahirwar, A.K., et al., *Imbalance between protective (adiponectin) and prothrombotic (Plasminogen Activator Inhibitor-1) adipokines in metabolic syndrome*. Diabetes Metab Syndr, 2014. **8**(3): p. 152-5.
45. Campello, E., et al., *Hypercoagulability in overweight and obese subjects who are asymptomatic for thrombotic events*. Thromb Haemost, 2015. **113**(1): p. 85-96.
46. Ruf, W. and F. Samad, *Tissue factor pathways linking obesity and inflammation*. Hamostaseologie, 2015. **35**(2).
47. Blokhin, I.O. and S.R. Lentz, *Mechanisms of thrombosis in obesity*. Curr Opin Hematol, 2013. **20**(5): p. 437-44.
48. Wong, C.Y., et al., *Alterations of left ventricular myocardial characteristics associated with obesity*. Circulation, 2004. **110**(19): p. 3081-7.
49. Cuspidi, C., et al., *Left-ventricular hypertrophy and obesity: a systematic review and meta-analysis of echocardiographic studies*. Journal of Hypertension, 2014. **32**(1): p. 16-25.
50. Skilton, M.R., et al., *The effects of obesity and non-pharmacological weight loss on vascular and ventricular function and structure*. Diabetes Obes Metab, 2008. **10**(10): p. 874-84.
51. de las Fuentes, L., et al., *Effect of moderate diet-induced weight loss and weight regain on cardiovascular structure and function*. Journal of the American College of Cardiology, 2009. **54**(25): p. 2376.
52. Samaha, F.F., G.D. Foster, and A.P. Makris, *Low-carbohydrate diets, obesity, and metabolic risk factors for cardiovascular disease*. Curr Atheroscler Rep, 2007. **9**(6): p. 441-7.
53. Samaha, F.F., *Effect of very high-fat diets on body weight, lipoproteins, and glycemic status in the obese*. Curr Atheroscler Rep, 2005. **7**(6): p. 412-20.

54. Wadden, T.A., M.L. Butryn, and C. Wilson, *Lifestyle modification for the management of obesity*. Gastroenterology, 2007. **132**(6): p. 2226-38.
55. Wadden, T.A., et al., *Lifestyle modification in the management of obesity*. J Gastrointest Surg, 2003. **7**(4): p. 452-63.
56. Sumithran, P. and J. Proietto, *Benefit-risk assessment of orlistat in the treatment of obesity*. Drug Saf, 2014. **37**(8): p. 597-608.
57. Shyh, G. and A. Cheng-Lai, *New antiobesity agents: lorcaserin (Belviq) and phentermine/topiramate ER (Qsymia)*. Cardiol Rev, 2014. **22**(1): p. 43-50.
58. Meltzer, H.Y. and B.L. Roth, *Lorcaserin and pimavanserin: emerging selectivity of serotonin receptor subtype-targeted drugs*. J Clin Invest, 2013. **123**(12): p. 4986-91.
59. Smith, S.M., M. Meyer, and K.E. Trinkley, *Phentermine/topiramate for the treatment of obesity*. Ann Pharmacother, 2013. **47**(3): p. 340-9.
60. Billes, S.K., P. Sinnayah, and M.A. Cowley, *Naltrexone/bupropion for obesity: An investigational combination pharmacotherapy for weight loss*. Pharmacological Research, 2014. **84**(0): p. 1-11.
61. Wadden, T.A., et al., *Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study*. Int J Obes (Lond), 2013. **37**(11): p. 1443-51.
62. Kasama, K., et al., *IFSO-APC consensus statements 2011*. Obes Surg, 2012. **22**(5): p. 677-84.
63. Alberti, K.G. and P.Z. Zimmet, *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation*. Diabet Med, 1998. **15**(7): p. 539-53.
64. Beilby, J., *Definition of Metabolic Syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition*. The Clinical Biochemist Reviews, 2004. **25**(3): p. 195-198.
65. Parikh, R.M. and V. Mohan, *Changing definitions of metabolic syndrome*. Indian Journal of Endocrinology and Metabolism, 2012. **16**(1): p. 7-12.
66. Alberti, K.G., P. Zimmet, and J. Shaw, *Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation*. Diabet Med, 2006. **23**(5): p. 469-80.
67. Grundy, S.M., et al., *Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement*. Curr Opin Cardiol, 2006. **21**(1): p. 1-6.
68. Alberti, K.G., et al., *Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity*. Circulation, 2009. **120**(16): p. 1640-5.
69. Ervin, R.B., *Prevalence of metabolic syndrome among adults 20 years of age and over, by sex, age, race and ethnicity, and body mass index: United States, 2003-2006*. Natl Health Stat Report, 2009(13): p. 1-7.

70. Ford, E.S., C. Li, and G. Zhao, *Prevalence and correlates of metabolic syndrome based on a harmonious definition among adults in the US*. J Diabetes, 2010. **2**(3): p. 180-93.
71. Athyros, V.G., et al., *Comparison of four definitions of the metabolic syndrome in a Greek (Mediterranean) population*. Curr Med Res Opin, 2010. **26**(3): p. 713-9.
72. Hu, G., et al., *Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women*. Arch Intern Med, 2004. **164**(10): p. 1066-76.
73. Lakka, H.M., et al., *The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men*. Jama, 2002. **288**(21): p. 2709-16.
74. Panagiotakos, D.B., et al., *Impact of lifestyle habits on the prevalence of the metabolic syndrome among Greek adults from the ATTICA study*. Am Heart J, 2004. **147**(1): p. 106-12.
75. Athyros, V.G., et al., *Awareness, treatment and control of the metabolic syndrome and its components: a multicentre Greek study*. Hellenic J Cardiol, 2005. **46**(6): p. 380-6.
76. Ford, E.S., W.H. Giles, and W.H. Dietz, *Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey*. Jama, 2002. **287**(3): p. 356-9.
77. Florez, H., et al., *Prevalence and risk factors associated with the metabolic syndrome and dyslipidemia in White, Black, Amerindian and Mixed Hispanics in Zulia State, Venezuela*. Diabetes Res Clin Pract, 2005. **69**(1): p. 63-77.
78. Kousta, E., et al., *The impact of ethnicity on glucose regulation and the metabolic syndrome following gestational diabetes*. Diabetologia, 2006. **49**(1): p. 36-40.
79. Church, T., *Exercise in obesity, metabolic syndrome, and diabetes*. Prog Cardiovasc Dis, 2011. **53**(6): p. 412-8.
80. Malik, V.S., et al., *Sugar-sweetened beverages and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes: a meta-analysis*. Diabetes Care, 2010. **33**(11): p. 2477-83.
81. Lorenzo, C., et al., *The metabolic syndrome as predictor of type 2 diabetes: the San Antonio heart study*. Diabetes Care, 2003. **26**(11): p. 3153-9.
82. Aschner, P., *Metabolic syndrome as a risk factor for diabetes*. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2010. **8**(3): p. 407-12.
83. Redon, J., et al., *The metabolic syndrome in hypertension: European society of hypertension position statement*. J Hypertens, 2008. **26**(10): p. 1891-900.
84. Grundy, S.M., *Inflammation, hypertension, and the metabolic syndrome*. Jama, 2003. **290**(22): p. 3000-2.
85. Velarde, G. and B.C. Berk, *Role of hypertension in the metabolic syndrome: who is affected?* Curr Hypertens Rep, 2005. **7**(6): p. 418-26.
86. Stone, N.J. and L. Van Horn, *Therapeutic lifestyle change and Adult Treatment Panel III: evidence then and now*. Curr Atheroscler Rep, 2002. **4**(6): p. 433-43.
87. Kraus, W.E., et al., *Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins*. N Engl J Med, 2002. **347**(19): p. 1483-92.

88. Thompson, P.D., et al., *Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity)*. Circulation, 2003. **107**(24): p. 3109-16.
89. Whelton, S.P., et al., *Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials*. Ann Intern Med, 2002. **136**(7): p. 493-503.
90. Marseglia, L., et al., *Oxidative stress in obesity: a critical component in human diseases*. Int J Mol Sci, 2015. **16**(1): p. 378-400.
91. Fernandez-Sanchez, A., et al., *Inflammation, oxidative stress, and obesity*. Int J Mol Sci, 2011. **12**(5): p. 3117-32.
92. Goncalves, J.P., et al., *Cross-sectional and longitudinal associations between serum uric acid and metabolic syndrome*. Endocrine, 2012. **41**(3): p. 450-7.
93. Puig, J.G. and M.A. Martínez, *Hyperuricemia, gout and the metabolic syndrome*. Current Opinion in Rheumatology, 2008. **20**(2): p. 187-191.
94. Strasak, A.M., et al., *Serum uric acid is an independent predictor for all major forms of cardiovascular death in 28,613 elderly women: a prospective 21-year follow-up study*. Int J Cardiol, 2008. **125**(2): p. 232-9.
95. Kapur, A., et al., *The Coronary Artery Revascularisation in Diabetes (CARDia) trial: background, aims, and design*. Am Heart J, 2005. **149**(1): p. 13-9.
96. Blumenthal, J.A., et al., *Effects of the DASH diet alone and in combination with exercise and weight loss on blood pressure and cardiovascular biomarkers in men and women with high blood pressure: the ENCORE study*. Arch Intern Med, 2010. **170**(2): p. 126-35.
97. Craddock, S.R., et al., *The DASH diet and blood pressure*. Curr Atheroscler Rep, 2003. **5**(6): p. 484-91.
98. Borch-Johnsen, K. and N. Wareham, *The rise and fall of the metabolic syndrome*. Diabetologia, 2010. **53**(4): p. 597-9.
99. Stern, M.P., *Diabetes and cardiovascular disease. The "common soil" hypothesis*. Diabetes, 1995. **44**(4): p. 369-74.
100. Athyros, V.G., et al., *Prevalence of vascular disease in metabolic syndrome using three proposed definitions*. Int J Cardiol, 2007. **117**(2): p. 204-10.
101. Bonora, E., et al., *Metabolic syndrome: epidemiology and more extensive phenotypic description. Cross-sectional data from the Bruneck Study*. Int J Obes Relat Metab Disord, 2003. **27**(10): p. 1283-9.
102. Kahn, R., et al., *The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes*. Diabetes Care, 2005. **28**(9): p. 2289-304.
103. Πίτσαβος Χ., Κοτρογιάννης Ι., Παναγιωτάκος Δ., Το μεταβολικό σύνδρομο : Επιδημιολογικά δεδομένα από τον Ελληνικό χώρο., από το βιβλίο: Καρδιολογικά θέματα 2005-Διαλέξεις Ιπποκρατείου σελ 279-285.

104. Μελιδώνης Α., Μεταβολικό σύνδρομο : Οι σύγχρονες θεωρήσεις και προβληματισμοί, από το βιβλίο : Σακχαρώδης Διαβήτης 2010-Σύγχρονες προσεγγίσεις σε θέματα αιχμής, Ιατρικές εκδόσεις Παρισιάνου σελ 17-30.
105. Μελιδώνης Α., Από την κεντρική παχυσαρκία στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, από το βιβλίο : Σακχαρώδης Διαβήτης 2010-Σύγχρονες προσεγγίσεις σε θέματα αιχμής, Ιατρικές εκδόσεις Παρισιάνου σελ 31-42.
106. Μητράκου Γ.Α., Γιάγκου, Αντίσταση στην ινσουλίνη, διαβήτης και παχυσαρκία, δεδομένα από την EGIR-RISC μελέτη
107. Τσατσούλης Α.Α., Αποθηκευτική ικανότητα του λιπώδους ιστού και καρδιομεταβολικός κίνδυνος, από το βιβλίο : Στρατηγικές στο Σακχαρώδη Διαβήτη, Μυγδάλης Η, εκδόσεις Ζήτα 2014 , σελ 73-81.
108. Γούμενος Δ.Σ., Παχυσαρκία, σακχαρώδης διαβήτης και χρόνια νεφρική νόσος ,από το βιβλίο : Στρατηγικές στο Σακχαρώδη Διαβήτη, Μυγδάλης Η, εκδόσεις Ζήτα 2014 , σελ 392-401.
109. Κατσίκης Η, Φλωράκης Δ., Πανίδης Δ., ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ Αίτια, διαγνωστική προσέγγιση και θεραπευτική αντιμετώπιση, Εκδόσεις ΓΡΑΜΜΑ Βαρθολομαίου,2009.
110. Λουρίδας Γ., Καραγιάννης Γ, Κουκούλης Γ.Ν., Τρυποσκιάδης Φ.Κ., Προδιαβήτης, μεταβολικό σύνδρομο και καρδιοαγγειακός κίνδυνος, από το βιβλίο: Τρυποσκιάδης Φ.Κ., Λουρίδας Γ.Ε., ΔΙΑΒΗΤΗΣ-ΚΑΡΔΙΑ-ΑΓΓΕΙΑ, Εκδόσεις Λαγός Δημήτριος, 1^η έκδοση, σελ 21-39.
111. Αλεξανδρίδης Θ., Αντίσταση στην ινσουλίνη:μοριακοί μηχανισμοί σακχαρώδης διαβήτης ,μεταβολικό σύνδρομο, αθηροσκλήρυνση, από το βιβλίο Καρδιομεταβολικός Κίνδυνος –Σακχαρώδης διαβήτης , Καρδιομεταβολικοί παράγοντες κινδύνου Μεταβολικό σύνδρομο και Αθηρωμάτωση, Εκδόσεις Παρισιάνος Β, σελ 759-794.
112. Λυμπερόπουλος Ε.Ν., Ελισάφ Μ.Σ., Μεταβολικό σύνδρομο Σύνδρομο ινσουλिनoαντοχής Διαγνωστικά κριτήρια-Θεραπευτικές παρεμβάσεις, από το βιβλίο Καρδιομεταβολικός Κίνδυνος –Σακχαρώδης διαβήτης , Καρδιομεταβολικοί παράγοντες κινδύνου Μεταβολικό σύνδρομο και Αθηρωμάτωση, Εκδόσεις Παρισιάνος Β, σελ 795-831.
113. Παπαθεοδώρου Κ. Η εξέλιξη του Μεταβολικού Συνδρόμου στο χρόνο, Εξελίζεις στην ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ , Περιοδική Επιστημονική Ενημέρωση Της Ελληνικής Ιατρικής Εταιρείας Παχυσαρκίας, Τεύχος 27^ο , Απρίλιος-Ιούνιος 2012.
114. Μελιδώνης Α., Το μεταβολικό σύνδρομο: Από το 1988 στο 2015. (Τα δεδομένα , Τα ερωτηματικά και οι προοπτικές), Εισήγηση στο 8^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου,26-27 Ιουνίου 2015, Καλαμάτα.

115. Μακρυλάκης Κ., Μεταβολικό σύνδρομο. Πού βρισκόμαστε το 2011; , Εισήγηση στο 4ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου, 30 Ιουνίου -2 Ιουλίου 2011, Πόρτο Χέλι.
116. Δουβαγιάννη Π., Επίδραση των μακροθρεπτικών συστατικών στην αντίσταση στην ινσουλίνη και τις απαιτήσεις σε ινσουλίνη, Εισήγηση στο 8ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου, 26-27 Ιουνίου 2015, Καλαμάτα.
117. Δημοσθενόπουλος Χ., Πόσο αποτελεσματική μπορεί να είναι η αλλαγή του τρόπου ζωής και διατροφής στη μείωση του σωματικού βάρους και των καρδιαγγειακών επεισοδίων σε άτομα με ΣΔ;, Εισήγηση στο 8ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου, 26-27 Ιουνίου 2015, Καλαμάτα.
118. Τσατσούλης Α, Λιπώδης Ιστός και Φλεγμονή., Εισήγηση στο 8ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου, 26-27 Ιουνίου 2015, Καλαμάτα.
119. Αλεξανδρίδης Θ, Επίδραση του λιπώδους ιστού στη θρόμβωση., Εισήγηση στο 8ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου, 26-27 Ιουνίου 2015, Καλαμάτα.
120. Κόκκινος Α., Οι νεότερες εξελίξεις στη φαρμακευτική θεραπεία της παχυσαρκίας., Εισήγηση στο 8ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου, 26-27 Ιουνίου 2015, Καλαμάτα.
121. Χρυσόχοου Χ., Μεταβολικό Σύνδρομο: Διάγνωση και θεραπεία, από το βιβλίο: Καρδιολογικά θέματα 2004-Διαλέξεις Ιπποκρατείου σελ 285-291.
122. Μακρής Θ., Μεταβολικές διαταραχές στην αρτηριακή υπέρταση., από το βιβλίο: Καρδιολογικά θέματα 2004-Διαλέξεις Ιπποκρατείου σελ 248-251.
123. Ευθυμιάδης Α. Ν., ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ, Κεφάλαιο 10, από το βιβλίο ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗ Καρδιομεταβολικοί Παράγοντες Κινδύνου, Ιατρικές εκδόσεις Σιώκης 2008.
124. Ευθυμιάδης Α. Ν., ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ, Κεφάλαιο 13, από το βιβλίο ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗ Καρδιομεταβολικοί Παράγοντες Κινδύνου, Ιατρικές εκδόσεις Σιώκης 2008.
125. Καραμήτσος Δ., Το Μεταβολικό Σύνδρομο στις τελευταίες του στιγμές. Ελληνικά Διαβητολογικά χρονικά 23,3: 205-207, 2010
126. Reaven GM, Banting lecture, 1988. Role of insulin resistance in human disease . Diabetes 1988; 37: 595-607
127. S. M. Grundy, Does the Metabolic Syndrome exist? Diabetes Care 29: 1689-1692, 2006

128. R. Kahn, Metabolic Syndrome- what is the clinical usefulness? *The Lancet* 371: 1892-1893 (2008)
129. Gule AM, The myth of the metabolic syndrome. *Diabetologia* 2005; 48: 1679-83
130. Borch-Johnsen K, Wareham N. The rise and fall of the metabolic syndrome. *Diabetologia* 2010; 53: 600-5.
131. Reaven GM. The metabolic syndrome: requiescat in pace. *Clin Chem* 2005; 51:930-1
132. Jeffrey. S. Flier, Eleftheria Maratos, Βιολογία της παχυσαρκίας, κεφάλαιο 74 σελίδες 477 – 493 από το βιβλίο Harrison Εσωτερική Παθολογία 1^{ος} Τόμος, εκδόσεις Παρισιάνος 2010
133. Khoshdel, Circulatory Syndrome: An Evolution of the Metabolic Syndrome Concept. *Curr Cardiol Rev.* 2012 Feb; 8(1): 68–76.
134. Cordain L, Hyperinsulinemic diseases of civilization: more than just Syndrome X. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* 2003 Sep;136(1):95-112.
135. Kelly CT, Hyperinsulinemic syndrome: the metabolic syndrome is broader than you think. *Surgery.* 2014 Aug;156(2):405-11.